

SÉRIE A, N° 401

N° D'ORDRE :

425

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

André TERCINET

1^{re} THÈSE. — ACTION DE L'HYPOSULFITE DOUBLE D'ARGENT ET DE
SODIUM SUR QUELQUES ALCALOÏDES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ. — RÔLE
DE L'ALCALOÏDE CHEZ LES VÉGÉTAUX.

Soutenues,

devant la Commission d'examen

Disp. Soutenance

1. M. 16 Sept. 1939

MM. COMBES Président.

VAVON

AUBEL

} Examinateurs.

LYON

SOCIÉTÉ ANONYME DE L'IMPRIMERIE A. REY

IMPRIMEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

1939

1939

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. M. MOLLIARD.

Doyen. C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	LESPIEAU.	ABRAHAM.
	EMILE PICARD.	MARCHIS.	CH. FABRY.
	LÉON BRILLOUIN.	VESSIOT.	LÉON BERTRAND
	PECHARD.	PORTIER.	WINTREBERT
	FREUNDLER.	MOLLIARD.	DUBOSQ.
	AUGER.	LAPICQUE.	BOHN.
	DANGEARD.	G. BERTRAND.	RABAUD.

PROFESSEURS

M. CAULLERY	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).	DE BROGLIE	T Théories physiques
EMILE BOREL	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	CHRETIEN	Optique appliquée.
JEAN PERRIN	T Chimie physique.	P. JOB	Chimie générale.
E. CARTAN	T Géométrie supérieure.	LABROUSTE	Physique du Globe.
A. COTTON	T Recherches physiques.	PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.
J. DRACH	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
CHARLES PÉREZ . . .	T Zoologie.	COMBES	T Physiologie végétale.
M. GUICHARD	T Analyse et mesures chimiques.	GARNIER	T Mathématiques générales.
PAUL MONTEL	T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	PÉRES	Mécanique théorique des fluides.
L. BLARINGHEM . . .	T Botanique.	HACKSPILL	T Chimie minérale.
G. JULIA	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	LAUGIER	T Physiologie générale.
C. MAUGUIN	T Minéralogie.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
A. MICHEL-LEVY . . .	T Pétrographie.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
A. DENJOY	T Application de l'analyse à la Géométrie.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
L. LUTAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	CHAZY	T Mécanique rationnelle.
EUGÈNE BLOCH . . .	T Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
G. BRUHAT	T Physique théorique et physique céleste.	CROZE	Recherches physiques.
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	DUPONT	T Théories chimiques.
A. DEBIERNE	T Physique générale et Radioactivité.	LANQUINE	T Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. DUFOUR	T Physique (P. C. B.).	VALIRON	Mathématiques générales.
L. DUNOYER	Optique appliquée.	BARRABÉ	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND . .	T Botanique.	MILLOT	Biologie animale (P.C.B.)
M. JAVILLIER	T Chimie biologique.	F. PERRIN	Théories physiques.
ROBERT-LEVY	T Physiologie comparée.	VAVON	Chimie organique.
HENRI VILLAT	T Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS	Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
CH. JACOB	T Géologie.	CHATTON	T Biologie maritime.
P. PASCAL	T Chimie générale.	AUBEL	Chimie biologique.
M. FRECHET	T Calcul différentiel et Calcul intégral.	JACQUES BOURCART .	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON	T Astronomie.	M ^{me} JOLIOT-CURIE . .	Physique générale et Radioactivité.
M ^{me} RAMART-LUCAS . .	T Chimie organique.	PLANTEFOL	Biologie végétale (P.C.B.)
H. BEGHIN	T Mécanique physique et expérimentale.	CABANNES	Enseignements de Physique.
FOCH	T Mécanique expérimentale des fluides.	GRASSE	Biologie animale (P.C.B.)
PAUTHENIER	Physique (P. C. B.).	PREVOST	Chimie (P. C. B.).
		BOULIGAND	Mathématiques.
		CHAUDRON	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire. A. PACAUD.

Secrétaire honoraire. D. TOMBECK.



A MES MAÎTRES.

MONSIEUR R. COMBES

Professeur de Physiologie Végétale à la Faculté des Sciences de Paris.

MONSIEUR VAVON

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Paris.

MONSIEUR AUBEL

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté des Sciences de Paris.

A MON PÈRE

A MON AMI ET ASSOCIÉ

CLAUDIUS ROULIER

Docteur en Pharmacie

Ce travail a été effectué dans un modeste laboratoire d'analyses ; il m'a procuré des heures inoubliables de grande satisfaction. Il n'apportera, sans doute, qu'une contribution bien minime aux vastes richesses de la Chimie organique, mais je le dédie bien volontiers à la grande famille pharmaceutique à laquelle tant de liens m'attachent.

Mon ambition aurait été d'apporter, après tant d'illustres devanciers, quelques éléments nouveaux à la Chimie thérapeutique ; cette ambition est encore loin de son but et peut-être n'y atteindrai-je jamais. D'ores et déjà, la Chimie pure à laquelle appartiennent ces recherches est un domaine suffisamment attirant et complet pour que je n'aie pas besoin de redire qu'il fut pour moi le vrai « jardin secret » où je me suis retiré fréquemment avec joie.

Toutefois, les quelques réussites d'expériences réalisées n'auraient pu ni prendre un aspect d'ensemble, ni entrer dans le cadre rigoureux d'une « classe chimique », sans les conseils éminents de mes maîtres.

A M. VAVON, d'abord, vont mes hommages respectueux. M. VAVON, professeur de Chimie organique à la Faculté des Sciences de Paris, a bien voulu me faire bénéficier de sa très haute autorité scientifique, pour me guider dans un chemin sûr où l'hypothèse et l'expérimentation se rejoignent. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Ma reconnaissance va également à M. AUBEL, professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de Paris, chef de laboratoire à l'Institut de Biologie physico-chimique. Je n'oublierai jamais ses encouragements et sa très grande documentation ; sans lui, ce travail, à l'ébauche, n'aurait pu être mené à bonne fin.

Je n'aurai garde d'oublier M. MARQUIS, maître de conférences honoraire à la Faculté des Sciences de Paris, professeur à l'Institut national agronomique, qui a bien voulu apporter certaines corrections au cours de mon travail, dont je lui sais un gré infini.

ACTION DE L'HYPOSULFITE DOUBLE D'ARGENT ET DE SODIUM SUR QUELQUES ALCALOÏDES

CHAPITRE PREMIER

LES ALCALOÏDES ET LEURS SELS

Les alcaloïdes, « alcalis végétaux » disent les vieux traités, et dont l'élaboration et la raison d'être ont préoccupé les botanistes, ont eu l'heureuse fortune d'intéresser également les chimistes qui se sont livrés à leur « dissection ». De sorte que, simultanément, Sciences naturelles et Sciences de laboratoire ont apporté leur lot de connaissances sur des produits dont, en fin de compte, s'est emparée la Médecine. Celle-ci, au demeurant, ne faisait que reprendre la place première à laquelle elle a droit dans l'ordre chronologique puisque les alcaloïdes avaient déjà passionné les vieux alchimistes penchés sur les simples, les *herbae medicae* dont les actions étonnantes étaient attribuées aux forces surnaturelles.

La connaissance rationnelle de l'alcaloïde, principe actif des plantes, eut, comme contre-coup, de mettre en péril la phytothérapie, mais elle éclaircissait de façon singulière

certaines réactions organiques, apportant à la Biologie un apport que l'on peut rapprocher de l'actuelle découverte des hormones.

Tout compte fait, si tout n'était pas dit sur l'action des plantes médicinales avec l'isolement de l'alcaloïde, la thérapeutique et la chimie pure venaient de s'enrichir d'une quantité de corps remarquables que l'empirisme ancestral ignorait. Et l'on imagine difficilement, maintenant, une chimie organique amputée de tous les dérivés pyroliques, pyrolidiques, quinoléiques, phénantréniques, puriques, etc.; de même, on se demande comment la chirurgie pourrait se passer de la morphine, de la cocaïne, et quelle puissance désarmée deviendrait la médecine sans la quinine, la strychnine, la spartéine ! Sans compter les joies du chercheur livré à la synthèse de ces corps complexes et cependant ordonnés comme une construction architecturale.

A côté des grands ouvriers qui ont procédé à l'isolement des alcaloïdes, de nombreux chimistes cherchaient à donner à ces corps :

- 1^o *La solubilité* pour l'introduction plus facile dans l'organisme ;
- 2^o *Une atténuation de la toxicité*, les nouvelles conquêtes étant douées de propriétés organiques violentes ;
- 3^o *Un support* qui constitue une défense du terrain sur lequel l'alcaloïde administré à doses répétées créait un état pathologique secondaire ;
- 4^o *Un renforcement de l'action médicamenteuse* dans un sens plus défini.

Solubilité. — Cette qualité intrinsèque à quelques alcaloïdes bases est acquise et toujours améliorée par l'adjonction de l'acide sulfurique ou de l'acide chlorhydrique. Selon

la valence de cette base, on aura un rapport base-acide de 2/1, 1/1, 1/2, créant les sulfates et chlorhydrates basiques, les sels neutres, les bi-sulfates et bi-chlorhydrates.

L'acide nitrique agit de même.

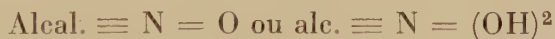
L'acide benzoïque et *l'acide salicylique* sont, dans quelques cas, d'aussi bons adjuvants de solubilité, et sont choisis pour la facilité de séparation d'un alcaloïde plus soluble qu'un autre contenu dans la même plante.

L'acide tartrique permet la séparation de deux isomères optiques.

L'acide bromhydrique a son application avec les sédatifs et les antispasmodiques dont il renforce l'action apaisante. *L'acide valérianique* est employé aux mêmes fins : valérianate d'atropine, valérianate de quinine.

L'acide phosphorique, *l'acide glycérophosphorique* et *l'acide hypophosphoreux* ont été adoptés dans un but d'action tonique contre-balançant la dépression consécutive à l'absorption du remède ; mais encore ces sels sont-ils peu employés.

Beaucoup plus importants sont les dérivés où une molécule organique soudée à l'alcaloïde fournit un complexe dont ce dernier se libère lentement, ce qui diminue notablement la toxicité : éthylcarbonate, bromoéthylate et dérivés d'aminoxyde connus sous le nom de généalcaloïdes ⁽¹⁾.



Si nous faisons une petite place à certains iodobismuthates, diéthylbarbiturates, tannates dont la justification est l'action bienfaisante du radical surajouté, nous aurons fait le tour des sels d'alcaloïdes.

Or, dans tous ces dérivés, hormis les aminoxydes, une chose ressort de l'examen de leurs formules : ces sels sont

(1) Polonowski.

le résultat de deux additions sans perte de part et d'autre. L'alcaloïde y est intégral, l'acide y est intégral ; pas d'union intime des deux molécules qui cohabitent en quelque sorte, mais ne copulent pas.

Cette forme, très particulière aux alcaloïdes quant à leurs sels, avait déjà été vue par les premiers auteurs : « addition de tous les éléments de l'alcaloïde, écrit Wurtz, avec tous les éléments de l'acide sans élimination d'eau, ceci rappelle les sels d'ammoniaque. »

Exemple :

$AzH^3 + HCl = AzH^4Cl$ chlorure d'ammonium.

$C^{17}H^{19}NO^3 + HCl = C^{17}H^{20}NO^3Cl$ chlorure de morphonium.

$(C^{17}H^{19}NO^3)^2 + SO^4H^2 = SO^4 (C^{17}H^{20}NO^3)^2$ sulfate de morphonium.

Façon assez curieuse d'envisager les sels d'alcaloïdes qui n'a qu'un intérêt historique et que ne justifie pas le caractère autonome de l'acide avec ses propriétés réactionnelles et même son acidité à l'égard des bases minérales.

L'acide sulfureux lui-même qui s'intègre dans de nombreuses molécules organiques respecte les alcaloïdes où on ne le retrouve sous la forme SO^3H — que par l'intermédiaire d'une molécule additionnelle : gaïacol-sulfonate de quinine, campho-sulfonate de (quinine, émétine, spartéine).

La question des hyposulfites d'alcaloïdes ayant retenu notre attention nous a amené à la même constatation : les Traités de Chimie signalent la possibilité de fixer alcaloïde et acide hyposulfureux par double décomposition d'un hyposulfite alcalin et d'un sel organique, chlorhydrate ou sulfate ; encore ne trouvons-nous que la réalisation des hyposulfites de quinine, cinchonine, cinchonidine.

En reprenant toute cette question, nous avons été amené à constater qu'effectivement les alcaloïdes en général se

prêtent assez difficilement à la fixation de l'acide hyposulfureux, cependant que deux faits importants nous furent révélés au cours de nos recherches :

1^o En partant d'un hyposulfite double : l'*hyposulfite d'argent et de sodium*, on obtenait des combinaisons que les hyposulfites alcalins ne permettent pas.

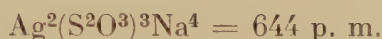
2^o Une catégorie très déterminée d'alcaloïdes : les dérivés de la *série tryptophanique et certains de la série quinoléique possèdent le pouvoir de fixer l'acide hyposulfureux*.

Ces corps réussis par une méthode qui peut s'appliquer aux divers alcaloïdes de cette catégorie sont même, quelquefois, non plus des hyposulfites, mais des alcaloïdes à radical hyposulfureux. Nous les avons appelés des *thiosulfonates* ou mieux des *acides alcaloïdo-thiosulfoniques* parce que leurs propriétés physiques les rapprochaient des acides sulfoniques, et cette petite classe de corps chimiques nouveaux nous a semblé justifier le présent mémoire où l'on trouvera après un exposé sur l'hyposulfite d'argent et de sodium, base des nouvelles acquisitions, différents essais de thiosulfonates, leur préparation avec un processus identique, leurs propriétés physiques et chimiques, et enfin l'étude que nous avons faite de leurs formules brutes et schématiques.

Au total, cette étude n'a pas la prétention d'avoir épuisé la question, ni vu toutes ses possibilités. Le nombre des alcaloïdes connus et isolés actuellement représente un chiffre assez imposant et seuls les prototypes des séries ont fait l'objet de nos investigations. Il en est ressorti, néanmoins, un ensemble de considérations qui pourraient servir de directives pour des recherches complémentaires.

CHAPITRE II

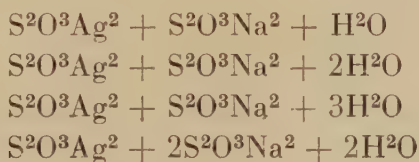
HYPOSULFITE DOUBLE D'ARGENT ET DE SODIUM



Il existe dans l'arsenal chimique un certain nombre de sels doubles où l'hyposulfite d'argent entre en combinaison. En effet, le thiosulfate pur, répondant à la formule $\text{S}^2\text{O}^3\text{Ag}^2$, est un corps instable qui est décomposé par l'eau en sulfate et sulfure suivant le schéma que l'on observe instantanément lorsqu'on précipite un sel d'argent par l'hyposulfite de Na.

Les sels doubles où l'hyposulfite d'argent est associé à un hyposulfite alcalin sont, au contraire, assez nombreux : hyposulfite double d'argent et de sodium, hyposulfite double d'argent et de potassium, hyposulfite double d'argent et d'ammonium.

Les hyposulfites doubles d'argent et de sodium, obtenus par Lumière et Seyewetz, dans les recherches faites par ces auteurs sur la dissolution du bromure d'argent ou du chlorure d'argent dans l'hyposulfite de Na aboutissent à l'isolement des sels suivants :



Le dernier corps est obtenu en précipitant, par l'alcool, les solutions argentique et hyposulfite mélangées à des teneurs de concentration assez élevées.

Un hyposulfite $S^2O^3Ag^2 + 2S^2O^3Na^2 + 2H^2O$ est également préparé par la maison Henning (Berlin) et déposé sous le nom de « Transargan ».

Cependant, pour intéressants que soient ces corps, nous ne les avons pas utilisés, et c'est un hyposulfite double d'argent et de sodium *anhydre* préparé à partir du nitrate d'argent et de l'hyposulfite de sodium qui a servi à nos essais.

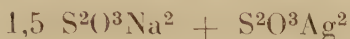
Ce corps a des caractères souvent très voisins de ceux que nous venons de signaler quant à ses propriétés physiques. Chimiquement, il nous a permis d'obtenir, ainsi que nous le verrons, des acides alcaloïdo-thio-sulfoniques. Nous l'inscrivons donc en tête de nos préparations.

Le processus opératoire, très simple, ne comporte que la mise en réaction de solutions très diluées, traitées dans un délai minimum de temps et maintenues à la température favorable de $+ 10^{\circ}$. De plus, ce processus offre la particularité d'être un sel chargé en hyposulfite de Na : 2 molécules pour 1 molécule d'hyposulfite d'argent, alors que les quantités de produits mises en présence, montrent un excès d'azotate d'argent. Sans doute, l'azotate d'argent à la dose que nous indiquons n'entre pas entièrement en combinaison, subissant partiellement la décomposition en sulfure d'argent, mais de nombreux essais nous ont montré que la production optima se faisait pour ces quantités : 9 grammes azotate d'argent dissous dans 750 centimètres cubes d'eau et 10 grammes + 5 grammes d'hyposulfite de Na à 5 H^2O dissous dans 150 centimètres cubes d'eau.

Schématiquement, il faudrait 18 grammes d'hyposulfite de Na pour la formule :



ou alors, pour les quantités adoptées on devrait obtenir :



ce qui n'est pas.

L'analyse nous montrera que c'est bien de la première formule qu'il s'agit dans notre préparation. 3 molécules d'hyposulfite de Na + 2 molécules d'azotate d'argent donnent un sel à 2 molécules d'hyposulfite de Na et 1 molécule d'hyposulfite d'argent, dont le rendement est de 66 % du rendement théorique.

Voici la manière dont nous opérons :

Nous versons dans 100 centimètres cubes de solution d'hyposulfite de sodium à 10 %, 750 centimètres cubes de solution de nitrate d'argent à 12 % préparée à froid. L'addition de la solution de nitrate se fait jusqu'à obtention d'un précipité non redissous ; filtrer, puis ajouter la solution de nitrate par *petites* portions en isolant chaque fois le précipité non redissous par filtration. On obtient, de la sorte, sur le filtre, un précipité assez abondant, marron clair, contenant le minimum possible de sulfure d'argent. Le filtre est étalé sur une plaque, puis le précipité recueilli à la spatule, encore humide, dans un verre à expérience. On ajoute à ce précipité 50 centimètres cubes de solution d'hyposulfite de Na à 10 % qui le dissout complètement. On filtre. La liqueur obtenue, parfaitement limpide, ne contient pas de sulfure d'argent. On ajoute alors quatre fois son volume d'alcool à 90° (environ 200 cc.). On obtient un précipité blanc, qui en l'espace de deux heures est complètement formé et déposé. On recueille sur un filtre en porcelaine relié à la trompe à vide, et le petit gâteau essoré est dissous dans 50 centimètres cubes d'eau distillée portée à l'ébulli-

tion, on filtre à nouveau sur un filtre à plis et on ajoute à ce filtrat quatre fois son volume d'alcool à 90°. L'*hyposulfite double d'argent et de sodium* précipite de nouveau en paillettes nacrées qui, après deux heures, pourront être recueillies sur le filtre relié à la trompe et séchées à l'étuve. Le rendement de cette opération est de 6 grammes environ pour 9 grammes d'azotate d'argent.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Sel à l'aspect de paillettes blanc-nacré, de saveur sucrée, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme.

A l'examen microscopique, on reconnaît qu'il s'agit de prismes rhomboïdaux obliques (système clinorhombique). La dissolution dans l'eau bouillante décompose légèrement le produit avec dépôt de sulfure d'argent.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Il décompose le nitrate d'argent avec formation de sulfure d'argent, comme le ferait tout autre hyposulfite.

Il absorbe l'iode en donnant le tétrathionate habituel et un mélange d'iodure d'argent et d'iodure de sodium. Les iodures alcalins donnent un précipité d'iodure d'argent.

Il décompose le MnO^4K .

Il est décomposé par les acides halogénés qui, à chaud, donnent un précipité abondant de S et dégagement de SO^2 .

Au point de vue des réactions argentiques : NaCl ne donne rien ; SO^4H^2 dilué, à chaud, donne un précipité de sulfure d'argent en même temps que le dépôt de S ; la lessive de soude précipite, à chaud seulement, l'oxyde d'argent, mais partiellement.

L'amalgame de sodium décompose totalement l'hyposulfite d'argent, en précipitant le métal, en partie, sous forme d'oxyde d'argent, en partie, sous forme d'Ag réduit ;

et cette réaction nous sera utile pour vérifier la disparition totale de l'argent dans les applications que nous faisons de l'hyposulfite d'argent et de sodium.

FORMULE CHIMIQUE : 1^o *Titration de Ag.* — Pour titrer l'argent, nous avons utilisé la propriété qu'a notre sel de se décomposer au contact des acides et de donner du sulfure d'argent. En opérant sur une solution étendue d'hyposulfite d'argent et de sodium et dans un milieu fortement acide à chaud, cette décomposition est assez rapide. Le précipité de sulfure d'argent est transformé en nitrate par ébullition avec NO^3H , et dans la solution obtenue et étendue d'une grande quantité d'eau, on ajoute HCl qui donne AgCl , lequel est séché à 100° et pesé.

1 gr. 50 d'hyposulfite d'argent et de sodium donne, par ce procédé : 0 gr. 668 AgCl , soit 0 gr. 508 Ag , soit 33,46 %.

2 grammes donnent, de même, 0 gr. 893 AgCl , soit 33,55 %

Si l'on admet à priori la formule $\text{Ag}^2(\text{S}^2\text{O}^3)\text{Na}^4$, on a comme chiffre théorique 33,54 %, ce qui semble bien conforme à notre dosage.

2^o *Recherche des molécules d'eau.* — La perte à la dessiccation à 100° pendant huit heures a donné un poids sensiblement inchangé : 1 gr. 50 devient 1 gr. 488, et il est à noter que le produit a subi une légère décomposition avec perte de SO^2 .

Nous sommes donc en droit de conclure que le sel cristallise sans molécules d'eau.

3^o *Recherche des molécules d'alcool.* — La cristallisation au sein de l'alcool à 90° pouvait faire admettre que des molécules de $\text{C}^2\text{H}^6\text{O}$ faisaient partie de la formule.

Nous avons utilisé, pour cette recherche, le procédé de Nicloux, employé pour la recherche et le dosage des traces d'alcool. Ce procédé, très simple, consiste à distiller avec

un appareil Schlössing-Aubin une certaine quantité de liquide (dans le cas présent, 4 grammes d'hyposulfite d'argent et de sodium dissous dans 125 centimètres cubes d'eau distillée) dont on recueille $1/4$ en plongeant l'extrémité de l'appareil dans quelques centimètres cubes d'eau distillée. Sur le distillat, on peut rechercher et titrer l'alcool au milligramme par addition d'une solution de bichromate de K à $4,262/1.000$ qui est réduit en présence de SO^4H^2 pur, bouilli.

Dans l'opération présente, il n'y a pas de réduction et nous sommes en droit de conclure qu'il n'y a pas de molécules d'alcool additionnées à l'hyposulfite d'argent et de sodium.

Une raison d'opportunité sera la confirmation supplémentaire de cette recherche ; à savoir : des traces d'alcool gênent sérieusement la formation des acides alcaloïdothiosulfoniques que nous obtenons au contraire très facilement avec l'hyposulfite d'argent en question.

4° *Titration de S^2O^3* . — La transformation de notre produit par l'iode suivant le schéma classique : tétrathionate et iodure, permet d'utiliser la solution titrée d'iode pour avoir le pourcentage hyposulfureux de la molécule.

Toutefois, les anions fixés sur l'argent sont plus lentement décomposés que ceux fixés sur le sodium et il faut, de ce fait, opérer à chaud.

0 gr. 50 d'hyposulfite d'argent et de sodium réduisent 23 cc. 8 de solution d'iode N/10, ce qui donne en S^2O^3 ($\times 0,0112 = 0,26$) 52 %, que le dosage d'Ag et la cristallisation sans molécules d'eau avaient déjà permis de pré-établir.

CHAPITRE III

RÉACTION

DE L'HYPOSULFITE D'ARGENT ET DE SODIUM ET DE CERTAINS ALCALOÏDES

La réaction la plus importante de l'hyposulfite double d'argent et de sodium : $(S^2O^3)Ag^2Na^4$ ⁽¹⁾ est sa décomposition en présence des alcaloïdes, à chaud. Cette réaction est à la base de la préparation de nos hyposulfites d'alcaloïdes. L'alcaloïde prend lieu et place d'atomes minéraux et l'hyposulfite d'alcaloïde forme un sel complexe avec la partie intacte du sel hyposulfité.

Bien mieux, certains alcaloïdes : des alcaloïdes des séries tryptophaniques et quinoléiques ont la propriété de fixer l'anion $S^2O^3H^2$ en formant des corps nouveaux et indépendants de l'hyposulfite de sodium dont on peut facilement les débarrasser.

L'étude que nous allons faire des dérivés thiosulfoniques donne à cette réaction une importance première et nous croyons intéressant d'en suivre la marche dans tous ses détails.

Mettons, en effet, en présence le mélange suivant :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de sodium,

(1) Le sel $S^2O^3Ag^3 + 2 S^2O^3Na^3 + 2 H^2O$ donne la même réaction avec les alcaloïdes.

1 gramme alcaloïde base (de la série tryptophanique ou quinoléique),

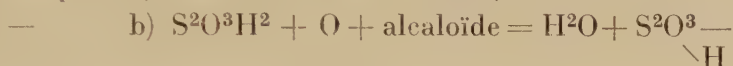
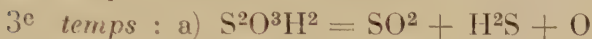
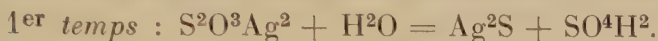
150 centimètres cubes eau distillée,
et portons-le au B.-M. bouillant. On a, après dix minutes, un précipité noir, important, d'un sel d'argent qui augmente progressivement pendant une heure ; à ce moment, le précipité collecté dans le fond du becherglass ne semble plus augmenter, et une odeur de gaz sulfureux (SO^2) très nette se dégage. Des prises d'essai du liquide, additionnées d'amalgame de sodium, montrent qu'il reste encore de l'hypo-sulfite d'argent non démolé et ceci jusqu'à la quatrième ou cinquième heure, selon l'alcaloïde. Une légère odeur sulfhydrique (H^2S) se surajoute au gaz sulfureux, et devient enfin assez manifeste pour faire virer au brun un papier à l'acétate de plomb ; à ce moment, les prises d'essai montrent que tout l'hypo-sulfite d'argent est disparu de la liqueur.

On filtre bouillant et immédiatement apparaissent des cristaux. En concentrant le filtrat au $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$ de son volume, on obtient une cristallisation notable et les cristaux que nous étudierons pour chacun des alcaloïdes envisagé, sont formés d'un composé hyposulfureux d'alcaloïde dont les réactions hyposulfuriques ne sont pas toutes apparentes aux réactifs.

Il faut soumettre de nouveau ces corps à l'action de l'amalgame de sodium pour retrouver l'intégralité des propriétés attachées à $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$.

Ces changements et les analyses des corps nous ont démontré que l'acide hyposulfureux était devenu $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$ —, et qu'il était *intégré* dans la molécule alcaloïde à la façon d'un radical sur un sommet ayant perdu lui-même un ion H. Alcaloïde thiosulfoné ou acide alcaloïdo-thio-sulfonique, tels sont bien les nouveaux corps trouvés et dont nous donnerons les particularités.

MARCHE DE LA RÉACTION. — La réaction dont nous avons cherché à saisir le processus intime peut se formuler par l'ensemble suivant dont nous donnerons l'explication :



(base moins 1 H).

Nous avons, en effet, en fin de réaction les repères suivants :

1^o Le précipité noir, argentique, offre tous les caractères du sulfure d'argent, Ag^2S .

2^o La liqueur possède une réaction franchement acide.

3^o La même liqueur permet de mettre en évidence :

Une réaction de sulfate ;

Une réaction d'hyposulfite ;

Une réaction d'alcaloïde.

1^{er} TEMPS : *Précipitation de Ag^2S .* — Ag^2S représente-t-il l'intégralité de la transformation de l'hyposulfite d'argent ?

Ou se trouve-t-il accompagné de sulfate d'argent ou d'argent réduit ?

Si l'on chauffe une solution ne contenant que de l'hyposulfite d'argent et de sodium, à l'exclusion de tout autre produit, on remarque que cette solution est le siège d'une *hydrolyse* et que les produits de l'hydrolyse sont :

a) du sulfure d'argent,

b) de l'acide sulfurique,

suivant le schéma connu : $\text{S}^2\text{O}^3\text{Ag}^2 + \text{H}^2\text{O} = \text{Ag}^2\text{S} + \text{SO}^4\text{H}^2$.

Cette réaction est complète après trois heures de chauffage, et la solution titre, à ce moment, en acidité : 0 gr. 11 en SO^4H^2 (pour une solution de 1 gr. 75/150 centimètres cubes).

Le précipité est :

- a) Qualitativement du sulfure d'argent pur ;
- b) Quantitativement, le produit de transformation intégrale de $\text{Ag}^2(\text{SO}^3)^3\text{Na}^4$ en Ag^2S .

a) Séché à 100° pendant dix heures, soumis à l'action oxydante de l'acide nitrique et additionné de NO^3Ba , 0 gr. 50 de précipité donne 0 gr. 455 de SO^4Ba (0 gr. 50 Ag^2S = 0 gr. 47 SO^4Ba).

Cette réaction est identique en présence de l'alcaloïde. Le précipité donne ici 0 gr. 49 de SO^4Ba ⁽¹⁾ pour 0 gr. 50 dudit précipité.

b) 2 gr. 50 d'hyposulfite d'argent et de sodium hydrolysés en présence de 1 gramme de strychnine donnent un précipité qui, isolé et après dix heures de chauffage à l'étuve = 1 gramme ⁽¹⁾.

Le calcul équivalent de $\text{Ag}^2(\text{SO}^3)^3\text{Na}^4$ en Ag^2S = 0 gr. 96.

Les titrages acidimétriques de la solution d'hyposulfite d'argent et de sodium en présence de l'alcaloïde, confirment la *réaction d'hydrolyse*, exemple :

1 gr. 75 hypo Ag et Na + 1 gramme strychnine donnent les acidités suivantes :

après 10 minutes de B.-M. bouillant	=	0,02 en SO^4H^2	
— 1 heure	—	= 0,08	—
— 2 heures	—	= 0,11	—
— 3 heures	—	= 0,11	—
— 4 heures	—	= 0,13	—

Remarquons qu'après une heure l'acidité se stabilise autour d'un chiffre voisin de 0,10 (en SO^4H^2), qui laisse à penser que l' SO^4H^2 produit est neutralisé au fur et à mesure de sa production ou qu'une autre réaction intervient.

⁽¹⁾ A noter les traces d'alcaloïde thiosulfoné fixées sur le sulfure d'argent et dont on ne peut le débarrasser.

En réalité, les deux faits se produisent, et nous donnerons le nom de 2^e temps à la neutralisation de l'acide sulfurique, et celui de 3^e temps à la nouvelle réaction produite dans le milieu.

(Notons que la réaction d'hydrolyse est empêchée par la présence d'alcool dont l'addition dans la proportion d'un cinquième du volume suffit pour enrayer complètement la décomposition de l'hyposulfite d'argent, et ce qui en découle.)

2^e TEMPS : *Neutralisation de SO⁴H²*. — Le chiffre d'acidité auquel la solution arrive, et qui n'est pas dépassé : 0 gr. 13 en SO⁴H² pour une solution de 1 gr. 75 hypo Ag et Na, 1 gramme de strychnine, est exactement celui de l'alcaloïde thio-sulfonique théoriquement produit, sel acide comme nous le verrons.

Si l'on diminue la quantité d'hyposulfite d'argent et de sodium du mélange : 0 gr. 63, par exemple, on ne dépasse pas, après quatre heures, le chiffre d'acidité de 0,08 en SO⁴H². Si l'on augmente au contraire celle-ci : 2 gr. 50 hypo Ag et Na, on obtient une acidité plus élevée : 0 gr. 16 en SO⁴H². Comme, d'autre part, le premier chiffre, 0 gr. 63 ne permet pas d'atteindre la fin de la réaction, l'hyposulfite d'argent n'arrivant pas à décomposition totale, nous pensons que l'acidité supplémentaire due à la mise en action d'une quantité supérieure à 1 gr. 75 est superflue.

Cette dernière dose est optima, puisqu'elle permet l'équilibre entre l'SO⁴H² produit et l'acide alcaloïdo-thio-sulfonique formé.

Cet équilibre vient de la réaction :



C'est sur la portion hyposulfite de sodium de la molécule

que l'acide sulfurique agit, se neutralisant au fur et à mesure, tout en libérant l'acide hyposulfureux qui se fixe sur la base alcaloïde :



Cette conception, vraisemblable déjà par la transformation totale de la portion de molécule $\text{S}^2\text{O}^3\text{Ag}^2$ en Ag^2S et SO^4H^2 (voir 1^{er} temps) est vraie, également, par les titrages de S^2O^3 :

1 gr. 75 de $\text{Ag}^2(\text{SO}^3)^3\text{Na}^4$ représente, en S^2O^3 ,

0 gr. 91, dont 0 gr. 62 pour la portion hyposulfite de Na.

A la fin d'une réaction où cette quantité est mise en présence de 1 gramme de strychnine base, on trouve après séparation du thiosulfonate cristallisé et traitement de la liqueur filtrée, par l'amalgame de Na, 0 gr. 40 de S^2O^3 0,40

Ce chiffre se décompose :

1^o En S^2O^3 appartenant au thiosulfonate resté en solution : 0 gr. 85 — (étant donné le rendement théorique de 1 gr. 33 et la partie cristallisée, 0 gr. 48) qui donne en S^2O^3 0,21 0,21

2^o En hyposulfite de Na non combiné 0,19 0,19

Le thiosulfonate cristallisé : 0 gr. 48 a fixé 0,40

en S^2O^3 0,12

Au total nous retrouvons dans l'utilisation de l'hyposulfite de Na. 0,52

qui, déduit de 0,62 mis en jeu, donne :

$$0,62 - 0,52 = 0,10 \text{ d'hyposulfite de Na disparu (}^1\text{)}$$

(¹) Ces chiffres, extraits d'un dosage prototype, restent proportionnellement les mêmes dans plusieurs dosages effectués, et l'hyposulfite de Na disparu ne varié que de 2 à 4 centigrammes.

3^e TEMPS : *Temps d'oxydation.* — Ce temps va nous expliquer les 0,10 d'acide hyposulfureux disparus, de même que l'achèvement de la fabrication du thiosulfonate.

La fixation de $S^2O^3H^2$ sur la base alcaloïde a donné comme résultat un hyposulfite d'alcaloïde. La présence de cet hyposulfite est impossible à saisir parce qu'en réalité les 2^e et 3^e temps distingués ci-contre jouent simultanément, et que les prises d'essai ne permettent de trouver que du thiosulfonate. Mais, nous avons dit plus haut l'apparition environ une heure après la mise en route du B.-M. bouillant, de gaz SO^2 et H^2S . Leur présence, qui n'influence pas sensiblement l'acidité du milieu, permet d'envisager la réaction produite :



PREUVES. — Le stade hyposulfite d'alcaloïde étant impossible à saisir, nous avons pensé que la démonstration de ce passage pouvait être faite en nous adressant à des hyposulfites d'alcaloïdes préparés suivant la méthode que nous aurons l'occasion d'étudier : de double décomposition entre un sel d'alcaloïde et l'hyposulfite de soude.

Tel était le cas de l'hyposulfite de strychnine préparé avec le sulfate de strychnine et l'hypo de Na ; également l'hyposulfite de quinine avec le chlorhydrate de cet alcaloïde. Ces hyposulfites mis en présence d'oxydants énergiques : $H^2O^2 + SO^4Fe$, $MnO^4K + SO^4H^2$, ne donnent rien si ce n'est leur transformation en sulfates. L'hyposulfite de strychnine dissous dans une petite quantité d'eau, et mis en présence d'eau oxygénée (60 cc. d' H^2O^2 à 10 vol.) acidulée (SO^4H^2 : 11 gouttes) donne à froid, après cinq à six heures, une cristallisation constituée par du sulfate et des traces de thiosulfonate.

Mais, toute différente est la réaction si l'on fait agir l'oxydant sur l'alcaloïde *base*, en présence d'hyposulfite de sodium et de SO^4H^2 .

Le mélange :

0 gr. 50 strychnine base,
0 gr. 50 hypo de Na,
75 centimètres cubes eau,

additionné par portions d'un mélange :

10 centimètres cubes H^2O^2 à 10 volumes,
solution $\text{SO}^4\text{H}^2/\text{N} = \text{VIII}$ gouttes,

pendant un chauffage au B.-M. d'une heure et demie, fournit bien du *thiosulfonate* ⁽¹⁾.

Le même mélange, avec addition de 1 gramme de sulfure d'argent, lequel ne subit pas de transformation et est retrouvé intégralement, donne un précipité très notable de thiosulfonate de strychnine, comme si le sulfure d'argent était un témoin catalytique favorisant.

C'est donc sur l'*acide hyposulfureux* et non sur l'*hyposulfite* formé que l'oxydation intervient et ce, au moment de sa fixation sur la base alcaloïde.

Quelques essais complémentaires nous montrent l'oxydation liée à la production d'un oxydant élaboré au sein des corps chimiques mis en présence et sans autre système que ceux envisagés ci-dessus.

a) Une solution d'hypo d'Ag et Na (1 gr. 75/150 cc. eau) préparée avec de l'eau bouillante introduite avec la strychnine (1 gr.) dans une ampoule soumise au vide, et

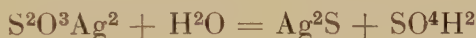
(1) La technique la plus simple et cependant d'un rendement de 54 % environ consiste à mélanger à froid, 1 gramme de strychnine base avec 1 gr. 50 d'hyposulfite de Na dissous dans 45 centimètres cubes d'eau, puis 180 centimètres cubes H^2O^2 à 10 volumes et VI gouttes SO^4H^2 pur. Il se produit en quelques minutes d'agitation un changement dans l'aspect de la strychnine en suspension et la formation de thiosulfonate caractéristique.

scellée une fois celui-ci bien établi, donnera, si elle est portée au B.-M. bouillant, le même ensemble de réactions et la formation normale de thiosulfonate.

b) L'oxyde d'argent : Ag^2O introduit dans le milieu réactionnel hyposulfite de sodium et strychnine base montre d'abord la dissolution de Ag^2O , puis le cycle Ag^2S , etc. aboutissant au thiosulfonate.

En bref, *réaction d'hydrolyse* et *réaction d'oxydation*, tels sont bien les stades essentiels de la fixation du radical $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$ sur l'alcaloïde base avec l'hyposulfite d'argent et de sodium, justifiant la dose, un peu élevée, de cet hyposulfite à fournir à l'alcaloïde, et que l'expérience nous a montré pour ces deux fonctions devoir être fixé à 1 gr. 75 pour 1 gramme de strychnine, comme pour 1 gramme de brucine et de quinine avec des temps de chauffage variant de quatre à cinq heures.

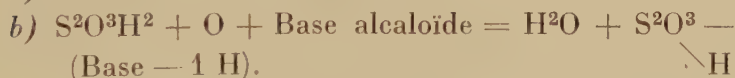
1^{er} temps :



2^e temps :



3^e temps :

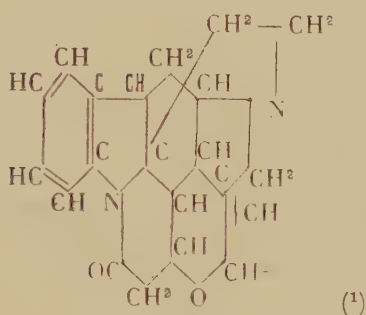


CHAPITRE IV

HYPOSULFITES ET THIOSULFONATES D'ALCALOÏDES

A. — SÉRIE TRYPTOPHANIQUE

I. STRYCHNINE. — $C^{21}H^{22}O^2N^2$



La strychnine est un des corps chimiques le plus favorable à la fixation de l'acide hyposulfureux.

On obtient, en effet, avec cet alcaloïde, un hyposulfite de strychnine et de même, on prépare aisément un acide strychnine-thiosulfonique.

1° Hyposulfite de strychnine.

En mélangeant deux solutions équimoléculaires de sulfate de strychnine (1 gr. 70) et d'hyposulfite de sodium (1 gr.), on voit se former par double décomposition un

(1) Formule Perkin et Robinson.

sel cristallisé en très fines aiguilles du système orthorhombique. Ce sel, assez soluble dans l'eau, donne les réactions caractéristiques des hyposulfites, entre autres le dégagement de SO^2 et dépôt de S par les acides forts à chaud.

Les titrages 1^o) d'acidité, 2^o) de S^2O^3 , 3^o) de la base précipitée par NaOH en solution concentrée, permettent de lui attribuer comme formule celle d'un hyposulfite neutre :



Ce sel est conforme à la monovalence de la strychnine, base tertiaire, et il donne avec l'acide chromique une réduction sensible, bien que ne contenant pas de molécules d'hyposulfite de sodium, suivie d'une précipitation de chromate de strychnine. Cette précipitation est commune au dérivé thiosulfonique suivant, dont nous rapprocherons également le système semblable de cristallisation.

**2^o Thiosulfonate de strychnine
ou acide strychnine-thiosulfonique.**

Si l'on porte le mélange :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de Na,
150 centimètres cubes eau,
1 gramme strychnine base pulvérisée

au B.-M. bouillant, on note, après quatre heures, le dégagement d' H^2S suffisant pour faire virer au brun un papier à l'acétate de Pb ; ce dégagement est l'indice de la fin de la réaction, comme nous l'avons signalé précédemment. A ce délai la solution est filtrée ; elle présente un aspect limpide et incolore. On concentre à 20 centimètres cubes environ. Pendant le refroidissement un précipité cristallin se produit, de rendement assez faible : 36 à 38 % (0 gr. 48 à 0 gr. 50).

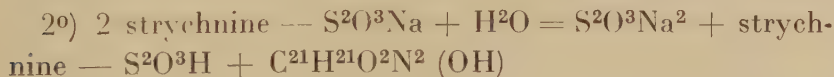
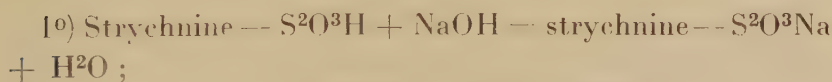
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Cristaux en aiguilles, du système orthorhombique (prismes à base rectangle), de solubilité assez faible : 1/1250 dans l'eau après ébullition, un peu soluble dans l'alcool à 70° (2,5/1000), insoluble dans l'éther, le chloroforme, mais soluble dans les lipides (la cholestérine à son poids de fusion en dissout presque son poids). Ils ne sont pas solubles dans les corps gras.

La chaleur décompose l'acide strychnine-thiosulfonique en une masse brune, mielleuse, vers 250°, puis, sans passer par le stade de la fusion, se détruit et calcine.

L'examen polarimétrique de la solution alcoolique (0 gr. 25/100 cc. alcool à 70°) donne une déviation à gauche de $-1^{\circ}3'$ soit $\alpha_D = -21^{\circ}8'$.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Le sel est neutre au tournesol, acide à la phénolphthaléine.

La solution normale 1/1250 neutralisée exactement à chaud par NaOH fournit après quelques instants un précipité de strychnine base ; en réalité, il se fait d'abord un thiosulfonate de strychnine sodé, très fragile, qui se transforme, dans un temps très court, en hyposulfite de Na et strychnine base hydratée, véritable « hydroxystrychnine » saponifiable par l'acide acétique. Cette réaction, dont nous reparlerons plus loin, apporte une preuve supplémentaire à la monovalence de l'acide hyposulfureux fixé en radical :



la solution reprend alors une réaction acide du fait de la reformation de strychnine — $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$.

Le thiosulfonate de strychnine sodé, de même solubilité que l'acide strychnine-thiosulfonique, est un corps cristallisé ; seules les solutions concentrées par sursaturation de l'acide avant de faire agir NaOH permettent de l'isoler ; il n'a pas de point de fusion fixe et se décompose vers 235°.

Le cacodylate de soude n'a pas d'incompatibilité avec l'acide strychnine-thiosulfonique et le mélange des deux corps en solution normale supporte sans précipiter le chauffage à l'autoclave à 115°.

Il réduit le nitrate d'argent très lentement avec formation d'hyposulfite d'argent devenant sulfure d'argent.

L'acide chromique n'est pas réduit et donne un précipité de chromate de strychnine.

L'acide chlorhydrique, à chaud, donne un léger dégagement de SO_2 , sans dépôt de S. *Ce n'est que sur la solution issue du traitement à chaud par NaOH et KOH ou à froid par hydrogénation alcaline que l'on peut obtenir SO_2 et S par cet acide à chaud* (1). L'amalgame de sodium, en effet, démolit l'acide strychnine-thiosulfonique en précipitant la strychnine base (P. F. 265°) et en reconstituant un hyposulfite alcalin dont la mise en liberté de S et SO_2 par HCl est typique. L'hydrogénation acide ($\text{HCl} + \text{Zn}$) ne donne qu'un léger dégagement de SO_2 , H_2S , sans aucun précipité.

L'acide sulfurique en solution N dissout à chaud le thiosulfonate mais ne l'altère pas ; de même il ne se fixe pas.

Le perchlorure de fer à froid ne donne rien ; à chaud, il donne la couleur ocre de l'hyposulfite ferrique.

L'iode se combine immédiatement à l'alcaloïde et donne,

(1) La décomposition SO_2, S de l'acide hyposulfureux exige toujours pour celui-ci un support basique bivalent ; ce support basique pour les hyposulfites d'alcaloïdes est constitué par les azotes de ces derniers où $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$ se fixe. Pour les thiosulfonates ce support basique n'existe pas.

en présence d'iodure de K. le précipité de Bouchardat. En présence d'alcool, le précipité alcaloïdique ne se produit pas et il n'y a *pas absorption de l'iode*.

TITRAGES : a) *Alcaloïdes*. — 0 gr. 50 de thiosulfonate de strychnine décomposé par l'amalgame de sodium fournit 0 gr. 37 de base, soit 74 %. 0 gr. 25 donne 0 gr. 182, soit 73 %. Cette base dont les caractères physico-chimiques correspondent à la strychnine anhydre contient des traces de SO_2 adsorbées qu'une cristallisation dans l'alcool élimine.

b) *Molécule hyposulfureuse*. — Grâce à sa remarquable propriété de reconstituer une molécule d'hyposulfite de soude par l'action de l'amalgame de sodium avec séparation intégrale de l'alcaloïde, le thiosulfonate de strychnine nous a permis un titrage à l'iode beaucoup plus aisé que pour d'autres thiosulfonates dont la base est solubilisée par ce traitement.

0 gr. 25 de produit sont décomposés, après dissolution dans 350 centimètres cubes d'eau par 10 grammes d'amalgame : la solution issue de ce traitement, après filtration, est neutralisée, puis titrée à l'iode $\text{N}/10$. On trouve 5 cc. 8 qui $\times 0,0112$ donnent 0,0649, soit 25,9 % de S^2O^3 .

c) *Acidité*. — 0 gr. 25 thiosulfonate de strychnine dissous dans 350 centimètres cubes d'eau sont neutralisés, en présence de phénolphthaléine par 5,3 de solution NaOH , ce qui donne, en SO_4H^2 , une acidité de 0,026.

d) *Perte à 100°*. — 0 gr. 25 thiosulfonate de strychnine soumis à 100°, à l'étuve pendant douze heures, ne subit pas de changement de poids.

Si l'on examine ces chiffres, il ressort que ce dérivé où les molécules strychnine et acide hyposulfureux sont évidentes, ne peut être assimilé à l'hyposulfite de strychnine examiné plus haut. Il serait, plus exactement, un hyposul-

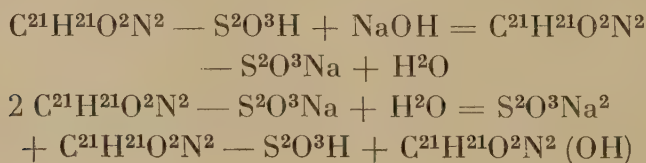
fite acide, synthèse d'une molécule d'acide hyposulfureux et d'une molécule de strychnine ; encore faudrait-il que l'acide hyposulfureux ait un caractère mono-acide si l'on en juge par l'ensemble des dosages :

Alcaloïde	73,5 % (en moyenne)
S ² O ³	25,9 %
Acidité	10,4 %
H ² O.	0

Le calcul pour la formule S²O³H — C²¹H²²O²N² fournit les pourcentages suivants :

Alcaloïde	74,7 %
S ² O ³	25,2 %
Acidité	10,9 %

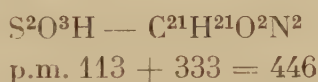
Mais la réaction d'oxydation typique qui accompagne la formation de ce produit, comme la reconstitution des éléments de synthèse par l'hydrogénation nous a fait admettre la perte d'un H dans la molécule basique. Cette modification déjà conforme quant à la monoacidité de l'acide, l'est également par le titrage à l'iode du dérivé *sodé* de l'acide strychnine-thiosulfonique. En effet, 0 gr. 25 de strychnine-thiosulfonique neutralisés exactement par NaOH N/10 absorbent une quantité d'iode égale à la demi-valeur de celle fixée après action de l'amalgame, soit 2 cc. 9. Ce titrage correspond à S²O³Na², formé à partir de S²O³H — C²¹H²¹N²O², ainsi que nous l'avons vu plus haut, lequel S²O³Na² n'est bien que le demi S²O³ du thiosulfonate :



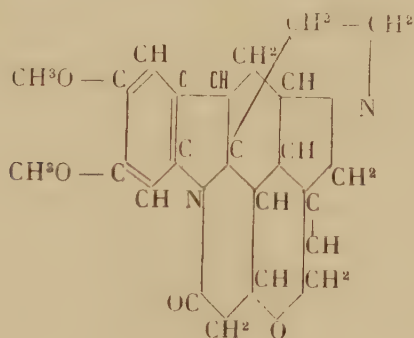
La formule $S^2O^3H - C^{21}H^{21}O^2N^2$ donne alors les pourcentages suivants :

Alcaloïde.	73,8 %
S^2O^3	25,1 %
Acidité.	10,8 %

Nous pensons donc, les éléments en jeu n'ayant pas été modifiés plus profondément que ceux indiqués, que nous sommes en droit de nous reposer sur ces dosages pondéraux et acidimétriques pour adopter une formule qui réponde aux caractères d'un dérivé et non d'un sel de strychnine ; dérivé où l'acide hyposulfureux tient le rôle d'un radical intégré sur un sommet de l'alcaloïde, ayant acquis une résistance et des propriétés nouvelles, dérivé thiosulfonique anhydre.



II. — BRUCINE. — $C^{23}H^{26}N^2O^4$



Thiosulfonate de brucine ou acide brucine-thiosulfonique.

La méthode adoptée pour l'obtention d'un thiosulfonate ét appliquée à la brucine :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de sodium,
150 centimètres cubes eau,
1 gramme brucine base,

donne, après quatre heures de B.-M. bouillant, le thiosulfonate de brucine. La fin de la réaction, la cristallisation après concentration sont à l'instar de la strychnine.

Comme la strychnine, également, on obtient le thiosulfonate à froid par action de $\text{SO}_4\text{H}^2 + \text{H}_2\text{O}^2$ sur la brucine en suspension dans une solution d'hyposulfite de Na.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Cristaux du système orthorhombique (prismes à base rectangle); d'une solubilité un peu supérieure à celle du thiosulfonate de strychnine; 1/800 dans l'eau bouillante, assez solubles dans l'alcool à 75°, insolubles dans les solvants éther, chloroforme et les corps gras, solubles dans la cholestérine à son point de fusion.

A 190° le thiosulfonate devient une masse visqueuse, au delà, il se décompose et se calcine.

Le pouvoir rotatoire est de : $\alpha_D = -6\frac{1}{2}^\circ$.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Le corps est neutre au tournesol, acide à la phénolphtaléine. La solution normale présente la même réaction que la strychnine aux alcalis; c'est-à-dire NaOH ajouté à chaud à neutralisation exacte fournit un thiosulfonate sodé, puis précipitation de brucine en base hydratée en même temps que se fait $\text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2$. Les alcalis ajoutés en excès, et à chaud, franchissent spontanément ce stade et la brucine base hydratée ⁽¹⁾ précipite au refroidissement, à part une portion assez notable de cette hydroxybrucine qui est soluble en milieu sodé. L'amalgame

(1) P. F. 174° (brucine pure anhydre 178°).

de Na agit, à part l'hydrogénation, comme les alcalis en excès, et solubilise la base brucine, aussi ne permet-il pas de dosage de la base comme il le faisait pour la strychnine.

Les réactions hyposulfureuses sont identiques à celles du dérivé strychniné.

TITRAGES : a) S^2O^3 . — 0 gr. 25 de thiosulfonate de brucine dissous dans 200 centimètres cubes d'eau sont traités par 10 grammes d'amalgame de Na. La liqueur après ce traitement est neutralisée et additionnée de 50 centimètres cubes d'alcool pour empêcher la réaction de Bouchardat (fixation de l'iode sur l'alcaloïde) et titrée par l'iode N/10. On trouve 3 cc. 9 qui représentent $\times 0,0112 = 0,043$ de S^2O^3 .

b) Acidité. — 0 gr. 25 de thiosulfonate de brucine dissous dans 200 centimètres cubes d'eau nécessitent 4 centimètres cubes de solution de NaOH N/10 pour neutralisation en présence de phénolphtaléine.

$$4 \times 0,0049 = 0,0196 \text{ en } SO^4H^2$$

c) Perte à 100°. — 0 gr. 25 de notre dérivé soumis à l'étuve à 100° pendant douze heures perd 0 gr. 025 et le produit prend une légère teinte jaune, mais n'est pas décomposé.

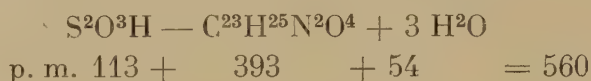
Ces différents titrages nous permettent d'établir la formule, en calculant la base par différence :

$$\begin{array}{rcl} S^2O^3 & = & 17,2 \% \\ \text{Acidité} & = & 7,8 \% \\ H^2O & = & 10 \% \end{array}$$

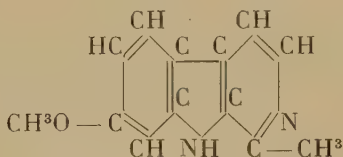
La formule $S^2O^3H - C^{23}H^{25}N^2O^4$ qui est calquée sur celle de l'acide strychnine-thiosulfonique, mais avec 3 H^2O , donne comme teneurs :

S^2O^3	=	16,8	%
Acidité	=	7,2	%
Base	=	59,5	%
H^2O	=	10,6	%

Ces teneurs, conformes à nos dosages acidimétriques et pondéraux, nous autorisent à considérer la formule de l'acide brucine-thiosulfonique comme étant la suivante :



III. HARMINE. — $C^{13}H^{12}N^2O$.



L'Harmine, alcaloïde du *Peganum Harmala*, est un dérivé alcaloïdique des plus simples à noyau tryptophanique et sa synthèse à partir du tryptophane a été réalisée par Perkin et Robinson. Il présentait, pour nous, l'intérêt de vérifier l'attrait du noyau tryptophanique pour l'acide hyposulfureux.

La méthode précédemment appliquée : 1 gr. 75 hypo-sulfite d'argent et de sodium mis en réaction avec 1 gramme d'alcaloïde base, donne après trois heures et demie de B.-M. bouillant le dérivé thiosulfonique, parfaitement cristallisé, analogue à ceux obtenus avec la strychnine et la brucine.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Le thiosulfonate d'harmine cristallise en aiguilles du système orthorhombique, comme

les dérivés précédents. Sa solubilité dans l'eau est assez faible : 1/1500, plus soluble dans l'alcool à 70°, insoluble dans l'éther et le chloroforme.

Il fond à 190° et se décompose à partir de 210°.

Son pouvoir rotatoire est de : $\alpha_D = +19^{\circ}5$.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — En tous points calqué sur les thiosulfonates précédents, avec, comme la strychnine, une base complètement précipitée par l'amalgame de Na, l'acide harmine-thiosulfonique donne comme teneurs :

$S^2O^3 = 34,8 \%$ (après l'amalgame de Na) ;

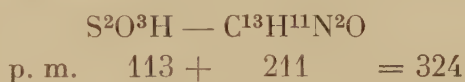
Base = 65,4 % ;

$H^2O = 0$ (après douze heures d'étuve à 100°) ;

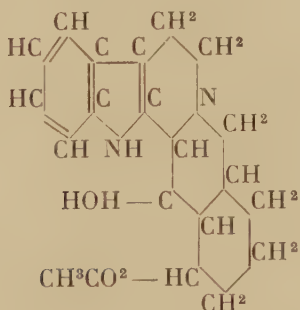
Acidité = 14,8 % ;

$S^2O^3 = 17,5 \%$ (après simple saturation de l'acidité).

Ensemble de chiffres qui nous permettent d'écrire l'acide harmine-thiosulfonique comme les précédents :



IV. YOHIMBINE. — $C^{21}H^{26}N^2O^3$.



L'Yohimbine, dont le noyau carbolinique apparenté au noyau tryptophanique a fait l'objet de controverses impor-

tantes, semble fixé au schéma ci-dessus arrêté par Scholz et Barger.

Au titre de dérivé tryptophanique nous avons pensé qu'il était susceptible de fournir un thiosulfonate ; aussi l'avons-nous soumis au mélange :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de sodium,
150 centimètres cubes eau,
1 gramme base.

Après cinq heures et demie de B.-M. bouillant, on retrouve le dégagement d' H_2S propre aux dérivés thiosulfonables, et la liqueur ne contenant plus d'argent est filtrée et concentrée à 20 centimètres cubes environ.

Par refroidissement, on voit apparaître un précipité de couleur légèrement jaune et qui ne dépasse pas 0 gr. 10 de rendement pour 1 gramme de base.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Le produit examiné est constitué de fins cristaux orthorhombiques, et d'une faible solubilité : 1/2500 dans l'eau bouillante.

Il se décompose sans fondre à 185° , et calcine.

Il dévie la lumière polarisée à droite et une solution de 0,15/30 centimètres cubes d'alcool à $70^\circ = + 0^\circ 40'$ soit $\alpha_D = + 36^\circ 3'$.

Il présente à la lumière de Wood une belle fluorescence vert-jaune, devenant jaune par NaOH, d'autant plus intéressante que la yohimbine base présente une fluorescence jaune ⁽¹⁾.

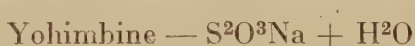
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — La réaction propre aux thiosulfonates, à savoir non décomposition par l'acide chlorhy-

(1) Ces observations ont été faites en collaboration avec M. DERIBÉRE, auteur d'un ouvrage sur « les Applications pratiques de la luminescence » ; sa science très sûre dans ce domaine physico-chimique a été pour nous très précieuse.

drique en S, SO^2 et apparition de ceux-ci seulement après action des alcalis concentrés, et à chaud, ou de l'amalgame de Na, est caractérisée pour ce dérivé.

Mais les titrages révèlent que le thiosulfonate en question n'est pas du même ordre que les précédents ; en effet, si le dosage de $\text{S}^2\text{O}^3 = 25 \text{ } \%$, l'acidité $= 11 \text{ } \%$, et qu'ainsi la formule d'une molécule $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$ pour une molécule yohimbine soit vraisemblable, il ressort néanmoins de l'action de NaOH sur le dérivé hyposulfureux une considération intéressante :

Le thiosulfonate de yohimbine saturé par NaOH N/10, sans dépasser ce point fournit *un chiffre de S^2O^3 égal à celui trouvé* après action de l'amalgame de Na ⁽¹⁾ ; les chiffres d'iode enregistrés sont les mêmes et le schéma que nous avons donné pour la strychnine, répété avec la brucine et l'harmine ne se reproduit pas ; il n'y a pas ici formation secondaire de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2$ avec le thiosulfonate sodé ; NaOH réalise un thiosulfonate sodé à une molécule de Na stable et hydraté



qui équivaut à un produit calqué sur les bisulfites organiques



et c'est ce produit qui précipite lorsqu'on fait agir KOH ou NaOH sur les solutions saturées (P. F. 218^o) ⁽³⁾.

L'amalgame de Na reconstitue la base yohimbine, mais à l'état de dérivé sodé. Ce dérivé sodé repris par HCl en solution diluée, à froid, fournit un précipité ⁽⁴⁾, après quelques jours, d'un produit cristallisé dont le point de fusion

⁽¹⁾ Mais pas la possibilité de faire apparaître SO^2S par les acides.

⁽²⁾ Voir ci-dessous déshydratation.

⁽³⁾ A rapprocher également du thiosulfite d'éthyle et de sodium : $\text{C}^2\text{H}_5 - \text{S}^2\text{O}^3\text{Na}$ (sel de Bunte).

⁽⁴⁾ Le chlorhydrate de yohimbine, déjà assez peu soluble, est précipité de ses solutions par NaCl, lequel se trouve formé ici par HCl et Na.

290° et le pouvoir rotatoire + 91° sont exactement ceux du chlorhydrate de yohimbine, de même que la forme cristalline.

Cette réaction, corrélativement au titrage de S^2O^3 signalé ci-dessus, nous permet d'envisager que le thiosulfonate n'est pas de même nature que les précédents, mais qu'il s'agit d'un *hyposulfite d'anhydro-yohimbine*.

Cette conception s'étaye sur le fait, presque *unique* dans la classe des alcaloïdes, que la yohimbine donne avec les acides des sels avec perte d'une molécule d'eau, que ces sels sont des sels de l'anhydro-yohimbine, comme le chlorhydrate bien connu.

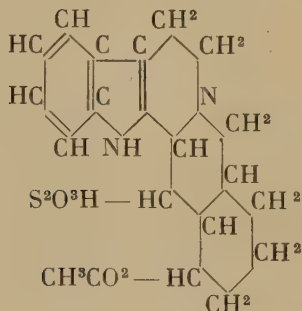
En écrivant la réaction :



on réalise un dérivé hyposulfureux où l'acide est bien intégré à la molécule yohimbine, monoacide, mais non plus par perte d'un H comme les précédents thiosulfonates : *par perte d' H^2O* , constituant un sel et non pas un dérivé, sel où S^2O^3H n'a pas perdu tous ses caractères hyposulfuriques.

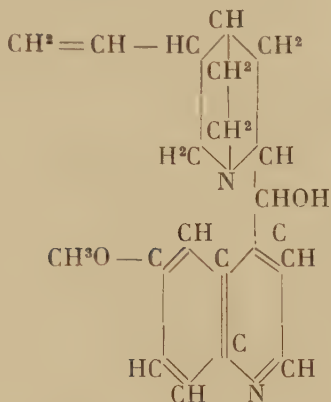
Nous pensons donc que nous sommes en droit d'écrire ce sel avec la formule suivante : $S^2O^3H - C^{21}H^{25}N^2O^2$, sel anhydre, parce que non modifié dans son poids après douze heures d'étuve à 100°.

p. m. = 449



B. — SÉRIE QUINOLÉIQUE

I. QUININE. — $C^{20}H^{24}O^2N^2$.



La quinine est l'un des quelques alcaloïdes ayant fait l'objet dans les annales de la Chimie d'une préparation hyposulfite. On retrouve, en effet, une formule d'hypo-sulfite de quinine décrite par Wetherill ⁽¹⁾ :

« Si, d'après Winckler, dit cet auteur, on ajoute à une solution de chlorhydrate de quinine une solution d'hypo-sulfite de soude, il se produit un dépôt floconneux, peu soluble dans l'eau froide. Ce dépôt, hyposulfite de quinine, est lavé à l'eau froide et dissous dans l'alcool bouillant. En se refroidissant, on obtient une belle cristallisation en forme d'aiguilles. Celles-ci, chauffées à 100° , perdent leur eau de cristallisation et se transforment en une poudre amorphe. Les réactions de cette substance sont celles de l'acide hyposulfureux et de la quinine. L'analyse donne les pourcentages de :

(1) *Ann. der Chemie und Pharm.* (V. Bibliogr.).

C =	61,49	61,22	61,34
H =	6,79	6,65	
N =	8,30		
S =	8,49	8,50	

ce qui implique la formule, appuyée sur les réactions de ce sel



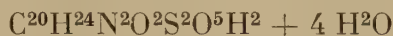
à laquelle correspond la composition centésimale. »

Wurtz, relatant dans son Dictionnaire de Chimie ce travail, inscrit la formule rectifiée :



conforme à un sel basique de quinine, parmi lesquels Wetherill avait du reste classé ce corps.

Un autre dérivé sulfureux préparé par König et Schönewald, et qui a fait l'objet d'un long travail de ces auteurs quant au dérivé de la quinidine, présente l'intérêt d'être un sel de formule brute thionique et n'est en réalité qu'un complexe sulfosulfite :

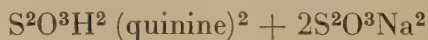


s'exprime par l'ensemble.

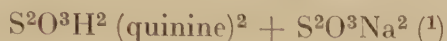


et nous aurons l'occasion d'en reparler à propos de la quinidine.

Nous avons préparé l'hyposulfite de quinine suivant le processus indiqué par Wetherill. La précipitation obtenue par double décomposition du chlorhydrate de quinine et d'hyposulfite de Na est, en effet, abondante et le sel est d'une belle cristallisation. Les dosages effectués sur ce corps donnent un schéma de sel double :



L'ébullition pendant une heure de ce sel dans l'eau, par recristallisation fournit un produit plus riche en alcaloïde :



Mais, après la solution à chaud dans l'alcool à 90° on obtient l'hyposulfite de quinine pur et additionné d'un certain nombre de molécules d'eau, auxquelles Wetherill fait allusion dans son essai de chauffage à 100°.



Thiosulfonate de quinine.

On porte le mélange :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de sodium,
1 gr. quinine base,
150 centimètres cubes eau distillée,

au bain-marie bouillant pendant cinq heures. Au bout de ce temps, le dégagement d'H²S est sensible au papier à l'acétate de Pb et coïncide avec la fin de la réaction.

La solution est alors filtrée et présente un aspect limpide, légèrement teinté en jaune. On concentre à 20 centimètres cubes environ au B.-M. Dès refroidissement on obtient un produit cristallisé, blanc, de rendement relativement peu élevé : 0 gr. 46 à 0 gr. 50 pour 1 gr. de base, soit 35 % en général.

Ce produit, essoré et lavé à l'eau, présente les caractères suivants :

(1) $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2 (\text{quinine})^2 + 2 \text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2$ donne comme acidité

calculée : 0,074 pour 1 gramme ;

trouvée : 0,072 pour 1 gramme.

$\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2 (\text{quinine})^2 + \text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2$ donne comme acidité

calculée : 0,086 pour 1 gramme ;

trouvée : 0,085 pour 1 gramme.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Cristaux en aiguilles, du système orthorhombique, de saveur à peine amère. Très peu solubles dans l'eau ($1/5000$), assez solubles dans l'alcool à 75° ($1/1000$ à froid), très solubles dans l'alcool bouillant, insolubles dans l'éther, le chloroforme, les corps gras. La solution aqueuse à $1/5000$ peut, par évaporation, être amenée à un degré de concentration assez élevé : $1/50/1000$ sans qu'il y ait de recristallisation, sans doute par formation de dérivés à plusieurs molécules d'eau. La cholestérine dissout intégralement et en proportion presque équivalente le thiosulfonate de quinine.

Ce corps est décomposé par la chaleur vers 175° et donne une masse visqueuse, calcinant sans avoir fondu.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Dérivé légèrement alcalin au tournesol, acide à la phénolphtaléine.

L'amalgame de sodium donne un précipité immédiatement redisous par formation de quinine sodée, dont la solubilité est supérieure à celle de la quinine.

Le nitrate d'argent est réduit avec formation de sulfure d'argent à l'instar de tous les corps à S^2O^3 .

L'acide chromique subit une très légère réduction et sa décoloration n'aboutit pas au jaune-vert typique fourni par l'hyposulfite de sodium ou les hyposulfites d'alcaloïdes purs. L'addition d'eau oxygénée à l'acide chromique transforme l'anion en sulfate.

L'acide chlorhydrique à chaud décompose le produit avec un très léger dégagement de SO^2 et dépôt de S. Cette réaction est cependant beaucoup plus importante si l'on a soumis ce corps à l'action de l'amalgame de sodium. Nous verrons dans l'analyse de ce dérivé qu'il comporte effectivement une portion de molécule hyposulfitique, qui est sensible à la première action de l'acide, et une portion thio-

sulfonate, qui n'est accessible à celle-ci qu'après hydrogénation alcaline.

Le perchlorure de fer, à froid, ne donne rien ; à chaud il donne une coloration rouge devenant jaune-ocre propre à l'hyposulfite ferrique.

L'iode se combine à l'alcaloïde et donne comme les autres thiosulfonates le précipité de Bouchardat.

TITRAGES : 1^o *Alcaloïde*. — Pour effectuer ce titrage, que la solubilité de la base entachait de difficultés, nous avons procédé à la démolition de l'anion hyposulfite par ébullition du dérivé en solution acide (0 gr. 25 amené par concentration à dissolution dans 250 centimètres cubes d'eau + 10 centimètres cubes HCl), avec hydrogénation en ajoutant 2 grammes de zinc en grenaille ; nous effectuons la précipitation en alcalinisant légèrement par NaOH et addition de *carbonate de soude* qui, incorporé à une teneur assez élevée (40 gr.) précipite la quinine base (P. F. 174^o). On recueille par filtration, on pèse. 0 gr. 25 de thiosulfonate de quinine donne 0 gr. 185 de base, soit 74 %.

2^o *Acidité*. — 0 gr. 20 de thiosulfonate dissous dans un litre d'eau distillée exige 4 cc. 9 de solution NaOH N/10 pour arriver à neutralité, soit acidité en $\text{SO}^4\text{H}^2 = 0,024$.

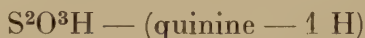
3^o *Soufre*. — 0 gr. 20 soumis dans un tube scellé à l'action de l'acide azotique donne après léger chauffage, addition d'une quantité d'eau importante pour large dilution, et précipitation au chlorure de baryum, un poids de $\text{SO}^4\text{Ba} = 0$ gr. 169, soit 0,0232 de S.

4^o S^2O^3 . — 0 gr. 20 de thiosulfonate sont dissous dans un litre d'eau distillée ; on ajoute 10 grammes d'amalgame de sodium. Après décomposition de ce dernier, on neutralise à l'acide chlorhydrique ; on ajoute 250 centimètres

cubes d'alcool à 90° et on titre à la solution d'iode N/10. Il faut 3 cc. 8, soit en $S^2O^3 = 0,042$.

5° *Perte à 100°*. — 0 gr. 20 de thiosulfonate ne subit pas de changement après huit heures d'étuve à 100°.

Ces différents titrages, ajoutés à ce que nous savons déjà des thiosulfonates et de certaines réactions propres à ce dérivé de la quinine, nous obligent à constater que la formule :



ne correspond pas exactement à ceux-ci. Au contraire, la présence d'un hyposulfite basique entrant en complexe avec le thiosulfonate donne une explication satisfaisante, si l'on admet la formule :



Cet ensemble donne comme chiffres calculés :

Alcaloïde	= 79 %
Acidité	= 11,95 %
Soufre	= 11,75 %
S^2O^3	= 20,55 %

les dosages de notre corps réalisent les pourcentages suivants :

Alcaloïde	= 74 % (1)
Acidité	= 12 %
Soufre	= 11,6 %
S^2O^3	= 21 %

Notre dérivé étant anhydre, la juxtaposition de ces deux ensembles de chiffres nous permet d'adopter la dernière formule énoncée comme vraisemblable :

(1) Dosage toujours un peu déficient par la solubilité des dérivés alcalins de la quinine auxquels il est difficile d'obvier.

$$\text{S}^2\text{O}^3\text{H} - \text{C}^{20}\text{H}^{23}\text{O}^2\text{N}^2 + 1/2 \text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2(\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{O}^2\text{N}^2)^2$$

$$\text{p. m.} = 113 + 323 + \frac{114 + 648}{2} = 817$$

Les essais pour éliminer la molécule hyposulfite du thiosulfonate sont restés sans résultats. En effet, les solvants comme l'alcool ne sont pas sélectifs, et les oxydants, même l'eau oxygénée, solubilisent le dérivé ; de ces solutions, on ne peut extraire aucun produit par cristallisation et par l'évaporation à siccité on ne recueille que des sulfates.

**Préparation du thiosulfonate de quinine pur
à partir des sels de quinine.**

Si l'on soumet à l'action de l'hyposulfite d'argent et de sodium, non plus la quinine base, mais un sel de quinine, on obtient en un temps d'ébullition assez court (deux heures et demie) le thiosulfonate de quinine *pur, exempt d'hyposulfite de quinine*. Cette réaction, déjà intéressante par le fait que $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$ élimine complètement SO^4H^2 du sulfate de quinine et HCl du chlorhydrate, confirme l'observation première de $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$ produit à la faveur d'un acide dégagé de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Ag}^2$ (SO^4H^2) et qui peut être introduit en supplément pour activer la réaction, comme dans le cas présent SO^4H^2 ou HCl.

Les quantités respectives employées sont, pour 1 gr. 75 d'hyposulfite d'argent et de sodium, 2 grammes 25 de sulfate basique de quinine ou 1 gr. 10 de chlorhydrate basique. Le rendement en produit cristallisé est assez bon, puisqu'on obtient avec le sulfate 61 % (0 gr. 67) du rendement théorique et avec le chlorhydrate 56 % (0 gr. 65).

PROPRIÉTÉS. — Cristaux du système orthorhombique, de même solubilité que le corps précédent : 1/5000, ne donnant plus les réactions propres à SO^4H^2 ou HCl.

L'acide chlorhydrique à chaud ne donne aucun dégagement de SO^2 et dépôt de S, réaction que l'on retrouve après action de l'amalgame de sodium. Ceci est une preuve significative de la non-formation d'hyposulfite de quinine avec le thiosulfonate.

A la lumière de Wood, il présente une fluorescence bleue-violette (la quinine base a une fluorescence violette ⁽¹⁾).

Le pouvoir rotatoire est de $-1^{\circ}30'$ pour une solution de $\frac{0 \text{ gr. } 117}{30 \text{ cc.}}$ dans l'alcool à 70° , soit $\alpha_D = -151^{\circ}7'$.

La solution normale à 1/5000 ne précipite pas par les alcalis ; en solution saturée KOH et NaOH précipitent l'hydroxyquinine base (P. F. 173°) après le stade thio-sulfonate sodé (P. F. 160° , solubilité 1/800), réaction en tous points semblable à celle du thiosulfonate de strychnine.

Les titrages sont les suivants :

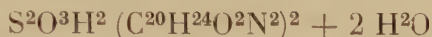
	Pour le thiosulfonate issu du chlorhydrate	Pour le thiosulfonate issu du sulfate
S^2O^3	26 %	25,9 %
(après amalgame).		
Acidité	10,7 %	10,8 %
(en SO^4H^2).		
Base	74 %	73,8 %
(par la méthode déjà em- ployée ci-dessus).		
S^2O^3	12,9 %	12,7 %
(après simple neutralisation de l'acide thiosulfonique).		
H^2O	0	0
(après 20 heures d'étuve à 100°).		

Ce corps peut donc s'écrire : $\text{S}^2\text{O}^3\text{H} - \text{C}^{20}\text{H}^{23}\text{N}^2\text{O}^2$ p. m. = 436.

(¹) DERIBÉ (Voir plus haut).

II. QUINIDINE. — $C^{20}H^{24}O^2N^2$.

La quinidine, isomère stéréochimique de la quinine, fournit un hyposulfite :

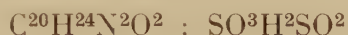


par double décomposition en forme de petits prismes brillants, solubles dans 415 parties d'eau à 10° (1).

König et Schônnewald ont publié (2), d'autre part, un travail très important sur « l'Application de l'acide sulfureux à la quinidine » et la fixation originale qu'ils ont réussie de cet acide sulfureux sur la quinidine leur fournit un corps, de formule brute thionique :



et qui est en réalité un complexe sulfo-sulfité :



Ce produit est préparé en faisant barboter jusqu'à saturation de l'acide sulfureux gazeux dans un flacon à forte paroi contenant 200 centimètres cubes d'eau et 10 grammes de quinidine pulvérisée en suspension, le tout dans une enceinte de glace. Cette opération est renouvelée trois fois avec des repos de trois jours intercalaires où la bouteille, hermétiquement bouchée, reste dans une atmosphère froide. C'est alors que le sulfite cristallisé est recueilli, essoré, purifié et séché au bain d'alcool dans un courant d'hydrogène. Ce procédé fournit un produit avec 1 1/2 molécule H^2O . Le sulfo-sulfite, dont la formule contient bien 2 atomes de soufre, est presque insoluble dans l'eau et les solvants orga-

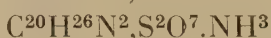
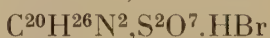
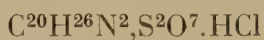
(1) Wutz, *Dict. de Chimie* (V. Bibliogr.).

(2) *Berichte der deutsch. chem. Gessllschaft* (V. Bibliogr.).

niques, ne possède pas un point de fusion exact et subit une décomposition profonde à 260°.

De nombreux dérivés d'addition ont été préparés et König et Schönewald donnent de chacun d'eux une analyse détaillée et leurs propriétés physiques et chimiques. Nous retiendrons que ces dérivés sont des produits d'addition sur un « sulfite saturé ». « La molécule SO^3H^2 peut être, disent les auteurs, supposée fixée sur une double liaison éthylénique, probablement sur le groupe vinyl de l'alcaloïde. » Aussi l'acide iodhydrique ne se combine-t-il pas et l'eau de brome donne un produit de substitution monobromé.

Les produits d'addition préparés et étudiés sont :



Ces corps ont, en outre de l'intérêt présenté par leur entité chimique, celui de mettre en relief la fixité de la combinaison sulfitée qui n'est pas décomposée par les acides halogénés, pas plus d'ailleurs que par l'acide phosphorique à 25 %. Cette fixité fait que le dérivé sulfo-sulfité « ne peut être rattaché aux produits d'addition habituels des bases quinoléiques avec les bisulfites ».

Pourcentage de soufre, insensibilité aux acides halogénés, décomposition à chaud sans point de fusion fixe, et même réaction monoacide notée dans l'ouvrage de König, nous permettaient de penser que nous pourrions faire une comparaison intéressante avec le thiosulfonate préparé avec la quinidine ; tous ces caractères étant, en effet, habituels des thiosulfonates.

Or, contrairement à ce que pouvait faire espérer la formule quinoléique de ce corps si proche de la quinine dont

il ne diffère que stéréochimiquement, on n'obtient pas de thiosulfonate avec la quinidine base.

Le mélange :

1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de sodium,
150 centimètres cubes eau,
1 gramme quinidine base,

après trois heures de B.-M. au cours desquelles on peut noter l'apparition de SO^2 et de H^2S , fournit une liqueur débarrassée de l'argent, mais qui, concentrée, laisse déposer un très faible enduit visqueux. Ce dépôt, soumis à l'action de l'eau bouillante, donne immédiatement un précipité où l'on reconnaît la quinidine et du soufre fixé mais non combiné ⁽¹⁾. Le chauffage en présence des acides donne un léger dégagement de SO^2 ; les alcalis isolent parfaitement la quinidine base de ce composé qui n'a pas d'entité chimique, où S et SO^2 sont surajoutés, et qui, dissous dans l'alcool, ne donne lieu à aucune cristallisation.

Ce corps n'a pu, évidemment, prêter à aucun titrage.

Fort de la meilleure réussite du thiosulfonate de quinine avec un sel de quinine qu'avec la base, nous avons fait l'essai suivant :

2 grammes 25 sulfate de quinidine,
1 gr. 75 hyposulfite d'argent et de Na,
150 centimètres cubes eau

au B.-M. bouillant.

On obtient alors à la concentration de la liqueur, une fois la réaction terminée (2 h. $\frac{1}{2}$), un produit d'aspect pulvérulent et de rendement voisin de 45 % (0 gr. 50).

(1) En réalité, après quinze à vingt jours de repos de la liqueur, on peut reconnaître, dans le dépôt cité, des traces de thiosulfonate mis en évidence par l'hydrogénation.

PROPRIÉTÉS. — Ce composé d'aspect amorphe est composé de minuscules cristaux orthorhombiques.

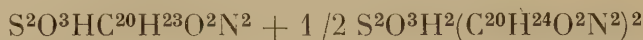
Il ne donne plus la réaction de SO_4H^2 .

Il présente une réaction d'hyposulfite : SO_2S par action de HCl à chaud et de même une réaction de thiosulfonate.

Les dosages de S^2O^3 avant et après action de l'amalgame, sont les suivants :

	Avant H alcalin	Après H alcalin
Pour 0 gr. 10 de dérivé	17,5 %	20,5 %

Ce titrage, bien qu'insuffisant pour donner une formule nette du complexe hyposulfite + thiosulfonate de quinidine et qui semble calqué sur le premier dérivé de la quinine obtenu avec la base, c'est-à-dire :

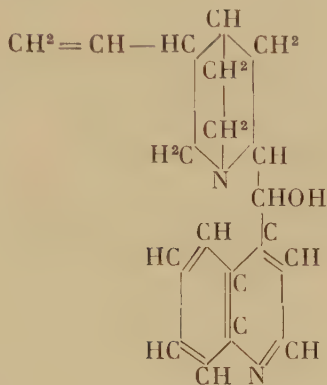


est cependant significatif en ce qu'il permet d'affirmer ce complexe. La quinidine se révèle donc encore apte à former un thiosulfonate, bien que dans ces proportions non comparables à son isomère la quinine, et nous verrons toute l'importance que l'on peut attacher au noyau commun de la quinine et de la quinidine pour la fixation du radical hyposulfureux.

Le rendement différent est à rapprocher de celui très différent que König et Schônnewald ont obtenu en sulfosulfite (corps amorphe et produit en petite quantité pour la quinine, corps de belle cristallisation et de bonne production pour la quinidine) comme preuve que les molécules, malgré leur isomérisie, répondent différemment à certaines influences chimiques. Nous ne saurions trop signaler sur ce sujet les très belles hypothèses de Lapp ⁽¹⁾ concernant les formules dans l'espace des alcaloïdes en question.

(1) Voir Bibliographie.

III. — CINCHONINE. — $C^{19}H^{22}ON^2$



Ce corps, dont la formule est à la quinidine ce qu'un dérivé de la série aromatique est à son correspondant oxyméthylque, donne, par la méthode à l'hyposulfite d'argent et de sodium, et malgré l'apparition au cours de la réaction de SO^2 et de H^2S qui suppose une action oxydante, ainsi que nous l'avons démontré, un simple hyposulfite et pas de thiosulfonate. Encore cet hyposulfite de rendement très faible (0,05 pour 1 gramme de cinchonine) est un produit amorphe, reliquat sans doute d'une réaction où l'acide hyposulfureux démoli suivant le schéma $S^2O^3H^2 + H + O = S^2O^3H + H^2O$ ne s'est pas fixé et n'a été utilisé que dans une portion infime respectée par l'oxydation.

La méthode classique de double décomposition qui figure dans la littérature chimique est plus productive en hyposulfite alcaloïdique et donne un produit cristallisé.

L'hyposulfite de cinchonine est inscrit dans les Mémoires avec la formule :



et s'obtient « en versant une solution d'hyposulfite de soude dans une solution de chlorhydrate de cinchonine ». Le sel se dépose en petites aiguilles solubles dans 157 parties d'eau à 16°.

Les bases fortes : NaOH et KOH précipitent la base en même temps que se forment des dérivés alcalins solubles de la cinchonine.

Hyposulfite d'argent et de sodium et chlorhydrate de cinchonine

1 gr. 75 / 1 gr. 25

La réaction s'effectue dans le sens hyposulfite de cinchonine avec un rendement de 56,7 % (0 gr. 42).

IV. CINCHONIDINE. — $C^{19}H^{22}ON^2$.

Isomère stéréochimique de la cinchonine.

Hyposulfite de cinchonidine.

L'hyposulfite de cinchonidine se présente « sous la forme de longues aiguilles, peu solubles dans l'eau et très solubles dans l'alcool. On l'obtient en traitant à chaud une solution de sulfate de cinchonidine par une solution d'hyposulfite de soude ; le sel se décompose par refroidissement ».

Hyposulfite d'argent et de sodium et sulfate de cinchonidine.

C'est également un hyposulfite de cinchonidine que l'on obtient par action de l'hyposulfite d'argent et de sodium sur le sulfate de cinchonidine 1 gr. 75 / 2 gr. 10. Le rendement est de 63,5 % (0 gr. 47) environ et le sel présente les mêmes propriétés chimiques que celui obtenu ci-dessus par l'hyposulfite de sodium seul.

La cinchonidine base, comme la cinchonine, n'offre aucune combinaison par l'action spéciale de l'hyposulfite d'argent.

C. — SÉRIES ISOQUINOLÉIQUE, PIPÉRIDINIQUE,
PHÉNANTHRÉNIQUE, TROPANIQUE

ÉMÉTINE, SPARTÉINE, MORPHINE, COCAÏNE.

Ces alcaloïdes de différentes séries sont groupés dans ce travail en raison de leur façon commune de se comporter avec l'hyposulfite double d'argent et de sodium, à savoir absence de combinaison ou faible combinaison en faisant réagir la base alcaloïde : et de toutes façons, formation *d'un hyposulfite double d'alcaloïde et de sodium*, obtenu pour la spartéine, la morphine et la cocaïne en faisant réagir un sel de l'alcaloïde (sulfate ou chlorhydrate) avec l'hyposulfite d'argent et de Na.

L'émétine nous a semblé être l'alcaloïde le plus représentatif de cette série, en raison de sa combinaison partielle à l'état de base.

Le mélange réactionnel adopté : hyposulfite d'argent et de Na et base émétine, amène la solubilisation de l'alcaloïde, accompagnée de la précipitation de l'argent (Ag^2S) ; mais il n'apparaît jamais d' H^2S , et c'est par des prélèvements en cours de la réaction que l'on saisit le moment où tout l'argent est précipité.

Il faut, en général, quatre heures pour atteindre cette fin de la réaction. La solution filtrée présente une belle couleur jaune-dorée ; on concentre ; on clarifie la liqueur concentrée par une filtration au talc ; puis on évapore à siccité.

Le résultat de cette opération est l'obtention de cristaux d'un rendement assez notable (1 gr. 50 pour 1 gr. de base). Ces cristaux sont très solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther, le chloroforme, les corps gras, les lipides, légèrement solubles dans l'alcool à 50°.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Les réactions chimiques sont celles des autres sels d'émétine, dont la précipitation de la base par addition de NH^3 .

Réactions aussi des hyposulfites, et des hyposulfites alcalins ; décomposition par les acides forts avec dépôt de S, *réduction* franche de l'acide chromique.

(Nous avons aussi mis en évidence une réaction de ce dérivé émétinique, due à la double présence de S et d'émétine : en chauffant quelques centimètres cubes de solution du produit avec 2 à 3 centimètres cubes de glycérine jusqu'à apparition de fumées d'acroléine, et diluant ce mélange d'une grande quantité d'eau, 500 centimètres cubes environ, on obtient un liquide d'une belle et intense fluorescence verte.)

Les réactions précitées concernant la recherche de la molécule hyposulfite, la préparation elle-même, démontrent que le produit n'est plus un dérivé autonome, comme les thiosulfonates étudiés, ni comme les hyposulfites simples de cinchonine ou de cinchonidine ; l'anion hyposulfureux est additionné, et de plus, nous avons affaire à un *sel double* où l'hyposulfite d'émétine est accolé à l'hyposulfite de soude.

Comme pour la quinine et la strychnine, les dosages de la base et de l' S^2O^3 vont nous éclairer sur cette hypothèse et nous permettre de fixer la formule de ce corps dont la personnalité chimique est sans doute moins intéressante que celle des dérivés précédents.

DOSAGE DE L'ÉMÉTINE. — L'assimilation de l'hyposulfite d'émétine et de sodium quant aux réactions de base avec les autres sels d'émétine nous permet de bénéficier de la précipitation intégrale par l'ammoniaque de l'émétine pour ce dosage.

Le chiffre, toujours le même pour le sel préparé comme ci-dessus, est de 63 %.

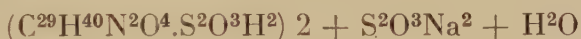
DOSAGE DE S^2O^3 . — La liqueur issue du titrage ci-dessus, après élimination de l'émétine précipitée, est neutralisée par HCl, puis titrée par la solution d'iode.

Les chiffres trouvés donnent 24,6 % de S^2O^3 .

ACIDITÉ. — L'hyposulfite double d'émétine et de sodium est un sel neutre. Par NaOH, à chaud, on précipite la base émétine en saturant $S^2O^3H^2$. Cette saturation exige une quantité de solution alcaline correspondant à 13,6 d'acidité (en SO^4H^2).

H^2O . — Perte à l'étuve à 100° après douze heures : 1,32 %.

Ces dosages nous permettent d'établir la formule de l'hyposulfite double d'émétine et de sodium :



On obtient un produit identique par la double décomposition de l'hyposulfite d'argent et de sodium et du chlorhydrate d'émétine, et chauffage réactionnel au B.-M. pendant deux heures. Le rendement est pour les teneurs 2 gr. 20 chlorhydrate d'émétine / 1 gr. 75 hyposulfite d'argent et Na, de 2 gr. 30.

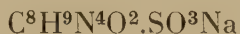
Le sulfate de spartéine, le chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate de cocaïne nous ont donné également des hyposulfites doubles cristallisés et très solubles dans l'eau.

Leurs bases, au contraire de l'émétine, ne fixent pas l'anion hyposulfureux et deviennent au contact de celui-ci des substances amorphes, de consistance gommeuse, indice d'une altération physico-chimique, sans formation intéressante.

D. — SÉRIE PURIQUE

CAFÉINE. — $C^8H^{10}N^4O^2$.

La caféine est le seul alcaloïde qui fixe directement l'acide sulfureux sur sa molécule, mais encore le fixe-t-il à l'état de sulfonate de soude :



Il présentait de ce fait un véritable intérêt pour l'essai d'un thiosulfonate.

L'hyposulfite d'argent et de sodium reste sans action et même l'alcaloïde ne subit pas l'altération que la morphine ou la cocaïne bases présentaient au cours du traitement hyposulfureux ; il recristallise intégralement et l'analyse révèle qu'il ne contient pas de trace de S ou de SO^2 .

CHAPITRE V

RECHERCHES

SUR LA FORMULE DES THIOSULFONATES

L'obtention des thiosulfonates avec les alcaloïdes dérivés de la série tryptophanique et quelques dérivés quinoléiques et ces *alcaloïdes seuls* met en relief la parenté étroite qui existe entre ces deux séries. Cette parenté, bien établie maintenant et qui autorise les auteurs à ne pas séparer les alcaloïdes de ces deux séries, est basée sur les produits communs de dégradation dont l'acide *kynurénique*, lequel « dérivé de la quinoléine est formé directement à partir du tryptophane dans l'organisme animal » (C. Barger), et sur le fait acquis que certains alcaloïdes quinoléiques proviennent également du tryptophane. Ce sont donc les noyaux tryptophaniques et quinoléiques qui semblent mis en cause au premier chef, comme fixateurs du radical hyposulfureux.

Pour résoudre la question, nous avons procédé aux essais suivants concernant respectivement les noyaux quinoléiques et tryptophaniques et noyaux annexes des alcaloïdes :

A. — Essais appliqués au tryptophane pur, à la quinoléine pure, à la pyridine pure, à la pipéridine pure, au pipéridone.

B. — Essais appliqués à des dérivés quinoléiques non alcaloïdiques.

C. — Essais relatifs à l'azote des alcaloïdes.

D. — Examen des sommets carbonés.

A

Tryptophane pur.

Le tryptophane mis en présence de l'hyposulfite d'argent et de sodium à raison de 1 gramme pour 1 gr. 75 au B.-M. bouillant semble activer la décomposition de l'hyposulfite d'argent avec dépôt de Ag^2S , qui s'effectue en moins de trois heures. On note l'apparition de SO^2 et H^2S , mais après concentration le tryptophane dépose non transformé ; ses caractères de cristallisation et ses réactions de coloration typiques avec divers produits (Br., acide glyoxylique) sont normaux. L'amalgame de sodium ne laisse pas apparaître de fixation de l'acide hyposulfureux.

Quinoléine pure.

L'hyposulfite d'argent et de Na soumis à son action au B.-M. laisse déposer Ag^2S intégralement dans le temps normal de quatre heures, mais il n'y a pas dégagement d' H^2S , et aucun dérivé soufré n'est isolé.

Pyridine pure.

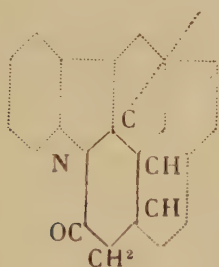
Élément du noyau quinoléique et élément du noyau quinuclidique. Mis en contact avec l'hyposulfite d'argent et de Na, il ne se produit rien, l'argent n'étant même pas précipité intégralement, si l'on n'a pas soin de ramener l'alcalinité à un chiffre équivalent aux 0 gr. 11 de SO^4H^2 produits par 1 gr. 75 d'hyposulfite d'argent (voir chap. III).

Pipéridine pure.

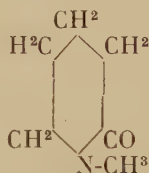
Comme la pyridine, la pipéridine doit être neutralisée par SO^4H^2 avant la mise en réaction avec l'hyposulfite d'argent et de Na, pour permettre la précipitation intégrale de l'argent. Comme elle également, la pipéridine ne donne aucune combinaison hyposulfureuse.

Pipéridone.

Le noyau pipéridone se trouve dans la strychnine et la brucine; nous avons pu obtenir ce noyau à l'état très simple de méthylpipéridone.



Strychnine.



Méthylpipéridone.

Soumis à l'action de l'hyposulfite d'argent et de Na dans les proportions variables de 1/1,75, 2/2, 1,50/2,50, pur ou additionné de $\text{SO}^4\text{H}^2\text{N}$, aux doses de V, VIII, XVI, XL gouttes pour 150 centimètres cubes d'eau, on n'obtient aucune combinaison viable.

Le produit s'intègre à l'hyposulfite de sodium restant après la réaction, et à la faveur de SO^4H^2 issu de la réaction ou surajouté il se fait peu à peu une lente décomposition amenant un précipité qui croît en quelques jours et qui n'est que du S amorphe.

B

Tétrahydrure de quinoléine.

Formé aux dépens de la quinoléine et d'H naissant (Alcool + sodium), ce corps se prête, en général, aisément aux dérivés de substitution.

Comme pour la quinoléine, il ne se produit rien, que la précipitation de l'argent, sans combinaison chimique.

Acides quinoléine-carboniques.

a) Acide 2-phényl-quinoléine-4-carbonique.

Ce produit, connu en thérapeutique ⁽¹⁾, offre l'intérêt de présenter le noyau quinoléine avec un sommet substitué en 2 (phényl) et un sommet substitué en 4 (carboxyle).

La réaction de ce corps en présence de l'hyposulfite d'argent et de Na comporte, comme pour les alcaloïdes, le schéma :

précipitation de Ag_2S , dégagement de $\text{SO}_2, \text{H}_2\text{S}$.

Par concentration, on obtient une cristallisation en fines aiguilles ; mais l'analyse ne révèle aucune molécule hyposulfite.

b) Acide 8 oxyméthyl 2 phényl-quinoléine 4 carbonique ⁽²⁾ comparable comme réaction à l'acide phényl-quinoléine-carbonique précédent.

Oxyméthyl-quinoléine ⁽³⁾.

Ce produit représente le noyau simple de la quinine et de la quinidine isolé de la pipéridine.

⁽¹⁾ Atophan Schering.

⁽²⁾ Isatophan Schering.

⁽³⁾ Thalline Merck (Tetrahydro-6-oxyméthyl-quinoléine).

On enregistre avec le sulfate de ce corps : sulfate d'oxyméthyl-quinoléine, une réussite de thiosulfonate, c'est-à-dire que la concentration de la liqueur issue du mélange réactionnel (hypo d'Ag et Na / sulf. d'oxyméthylquinoléine / eau) amène par concentration la cristallisation d'un corps calqué sur le thiosulfonate de quinidine : complexe d'hyposulfite et de thiosulfonate que les titrages avant et après action de l'amalgame mettent en évidence.

A signaler que la même réaction est d'un rendement plus important si l'on a soin d'ajouter au mélange réactionnel ci-dessus des traces de pipéridine.

Et en résumé, ces différentes épreuves nous démontrent que la formation des thiosulfonates est tributaire de quelques noyaux simples. Quant au sommet occupé par S^2O^3H — sur ces noyaux, il nous reste à examiner : 1^o les sommets azotés ; 2^o les sommets carbonés.

C

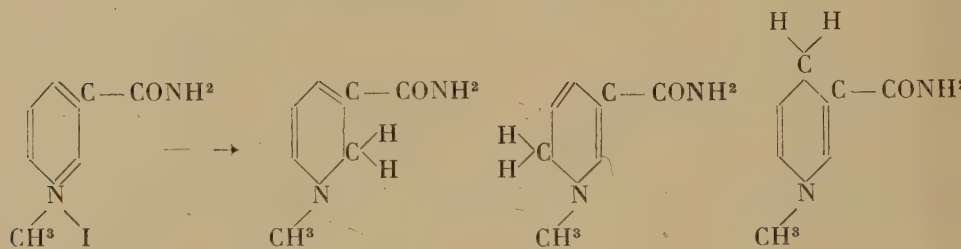
Essais relatifs à l'azote des alcaloïdes.

Les sommets azotés sont généralement à l'état de bases tertiaires, ne supportant donc pas de « substitutions », mais il fallait envisager la possibilité d'un changement de valence :

a) *Dans le premier temps de la réaction, avant le stade oxydant*, permettant à un azote devenu pentavalent de fixer un ou deux atomes d'hydrogène qui seraient cédés ensuite au 3^e temps d'oxydation et de fixation de l'acide hyposulfureux.

Cette hypothèse comportait une observation contradictoire importante, c'est le fait d'expérience relaté par O. Warburg, W. Christian et Karrer. Ces auteurs, dont les dérivés

iodométhylés de l'amide nicotinique ont été le point de départ de synthèses remarquables concernant les co-ferments, constatent *l'influence réductrice de l'hyposulfite de soude* sur les dérivés iodométhylés ; cette influence réductrice a comme résultat de fixer deux atomes d'H en ortho ou en para, mais en démolissant toujours la combinaison iodométhylée qui de corps à azote pentavalent devient combinaison à azote trivalent.

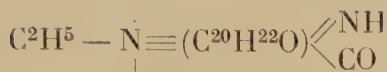


Il ressort de cette intéressante observation l'apparente incompatibilité de l'azote pentavalent avec un milieu hyposulfité. Le milieu réactionnel auquel nous soumettons l'alcaloïde est un milieu riche en hyposulfite de soude, en sorte qu'il était permis de douter d'un changement de valence affectant l'azote de nos alcaloïdes.

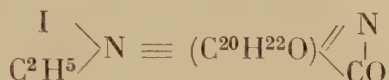
En fait, nous avons pu constater *l'indépendance de l'azote à l'égard de l'acide hyposulfureux* et consécutivement la non-modification de valence.

Pour cela, nous avons utilisé un alcaloïde tryptophanique d'azote pentavalent et dont les 5 valences sont occupées par différents éléments de substitution. Cet alcaloïde : l'éthyl-bétaïne-strychnine ⁽¹⁾ s'inscrit, d'après Lebeau, sous la forme suivante :

⁽¹⁾ L'éthyl-bétaïne-strychnine déposé sous le nom de « strychnal » est préparé par le Laboratoire Longuet, de Paris. Ce Laboratoire a bien voulu mettre à notre disposition quelques grammes de « strychnal » pur, aussi le prions-nous de trouver ici l'expression de notre reconnaissance.



et résulte d'une modification interne de l'iodométhylate de strychnine



apparenté aux dérivés iodométhylés de O. Warburg et Karrer par le changement de valence de l'azote.

Si l'on soumet l'éthyl-bétaïne-strychnine (1 gr.) au mélange éprouvé : 1 gr. 75 hyposulfite d'Ag et Na, 150 centimètres cubes eau, on obtient, après quatre heures de B.-M. bouillant et concentration, un produit pulvérulent, assez soluble et renfermant 23 % de S^2O^3 ⁽¹⁾. L'hydrogénation alcaline : amalgame de Na, libère l'acide hyposulfureux que le chauffage avec un acide halogéné met en évidence. La base est solubilisée par ce traitement.

Nous retrouvons là un ensemble de réactions en tous points semblable à celles des alcaloïdes tryptophaniques. Il s'agit donc bien d'un thiosulfonate conforme à la transcription :



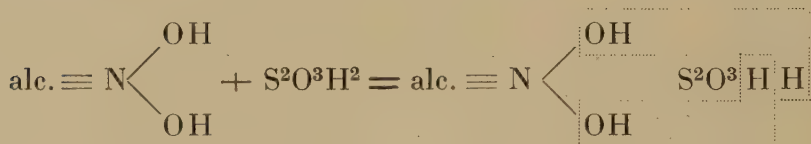
et sa particularité, due à la formule schématique de sa base, permet déjà d'affirmer l'indépendance de l'azote pentavalent à l'égard de l'acide hyposulfureux.

b) La préparation du thiosulfonate de strychnine, comme aussi celui de brucine à partir de l'acide hyposulfureux naissant (hyposulfite de Na + SO^4H^2) en présence d'eau oxygénée pouvait faire penser à une autre possibilité de

⁽¹⁾ Se décompose sans fondre à 275° et calcine.

pentavalence, celle consécutive à l'oxydation de l'azote, à savoir formation d'un alcaloïde aminoxyde alc. $\equiv \text{N} = \text{O}$. Cette formule générale a, en effet, été fixée par Polonowski ⁽¹⁾ comme étant celle de nombreux alcaloïdes soumis à une oxydation énergique par H_2O_2 .

Deux observations contredisaient bien, a priori, une telle éventualité, à savoir la monoacidité de nos thiosulfonates impossible à accepter avec l'ensemble alc. $\equiv \text{N} = \text{O}$, et peu plausible avec la seconde formule des aminoxydes : alc. $\equiv \text{N} = (\text{OH})_2$ de caractère fortement basique, qui ne pourraient s'unir qu'avec perte d'eau et saturation totale de $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$:



En second lieu, la différence importante de l'oxydation nécessaire aux alcaloïdes aminoxydes, qui sont soumis au contact de H_2O_2 pur pendant plusieurs jours, et l'oxydation très modérée appliquée aux thiosulfonates et dont nous rappelons les proportions : 180 cc. H_2O_2 + 45 cc. eau + VI gouttes SO^4H^2 pur, et le temps d'exécution : quelques minutes (10' environ).

De fait, l'aminoxyde de la strychnine : la génostrychnine soumise à l'action de l'acide hyposulfureux naissant : hypo de Na + SO^4H^2 ne donne rien.

D'autre part, la strychnine base issue du thiosulfonate par action de NaOH ne présente pas les réactions propres aux généralcaloïdes.

(1) Généralcaloïdes.

D

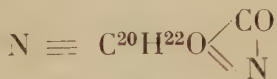
Examen des sommets carbonés.

L'examen des sommets carbonés pouvant prêter lieu à une combinaison de *substitution* avec S^2O^3H est limité à ceux faisant partie des trois noyaux les plus simples avec lesquels des thiosulfonates ont été réalisés ; ce sont dans l'ordre d'affinité pour S^2O^3H :

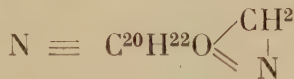
- 1^o *Strychnine* ;
- 2^o *Harmine* ;
- 3^o *Oxyméthylquinoléine*.

1^o STRYCHNINE.— Ainsi que nous l'avons vu, la strychnine et la brucine contiennent, attaché au noyau tryptophanique par le premier azote indolique, un noyau pipéridone. Sa sensibilité à l'égard de l'acide hyposulfureux, comme fixateur de l'anion n'a pu être démontrée directement ; *mais sa suppression dans les alcaloïdes désignés élimine la possibilité de fixer* S^2O^3H .

Pour cette démonstration, la strychnine (ou la brucine) est soumise à une réduction électrolytique énergique ⁽¹⁾ ; CO est remplacé par CH^2 et le nouveau corps obtenu, la *strychnidine*, est reconnaissable à la belle et intense couleur rouge-violacée que lui communiquent des traces d'oxydant : NO^3H par exemple. La strychnidine mise en réaction avec l'hyposulfite d'argent et de Na *ne donne aucun thiosulfonate*.



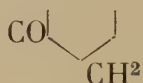
Strychnine.



Strychnidine.

(1) Opérer dans une solution de SO^4H^2 à 60 %, avec une cathode recouverte de bioxyde de plomb. Trois heures de courant à 40-45° (90 ampères) : électrodes espacées de 1 cm. 5. Précipiter SO^4H^2 par CO^3Ba et chasser l'eau par distillation.

L'importance du carbonyle CO sur la mobilité des H voisins est une remarque enregistrée par notre maître M. Vavon, remarque qui trouve une exacte application dans le cas présent. Elle explique parfaitement le départ d'un H au moment de l'oxydation, au détriment du CH² le plus proche.



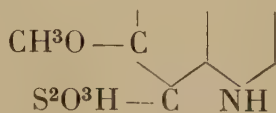
mais encore cette oxydation avec fixation de S²O³H exige-t-elle le noyau spécial des alcaloïdes tryptophaniques.

2° HARMINE. — Ce corps, dérivé tryptophanique, ne renferme pas de noyau pipéridone, mais il renferme un radical oxyméthylrique auquel M. Vavon attache une importance égale au carbonyle pour la mobilité des H voisins.

De fait, on peut supprimer très facilement le OCH³ de l'harmine par action de KOH concentrée et le corps obtenu, l'harmol, est un des stades de l'harmine synthétique réalisée par Perkin et Robinson. Cet harmol se révèle impuissant à fixer S²O³H.

A l'instar du carbonyle, le radical oxyméthylrique n'influence la mobilité des H voisins en faveur de S²O³H que s'il est fixé directement au noyau tryptophane (ou quino- léine, comme nous allons le voir) ; d'autres corps oxyméthylés, comme l'anisol, l'anéthol, l'eugénol, etc., sont sans effet auprès de S²O³H².

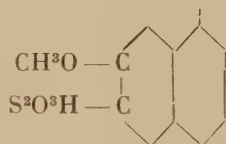
Nous pouvons donc inscrire, pour le thiosulfonate d'har- mine, le S²O³H en position ortho par rapport au radical OCH³ et fixer ainsi sa place dans la molécule :



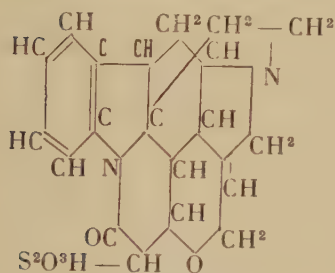
3° OXYMÉTHYLQUINOLÉIQUE. — Ce produit est le troisième noyau thiosulfonable. Il a une affinité beaucoup plus réduite que les précédents, ce qui explique, parmi les alcaloïdes quinoléiques, que seule la quinine fournit un thiosulfonate comparable à ceux de la série tryptophanique ; la quinidine ne réalise, et sous certaines conditions, qu'un ensemble hyposulfito-thiosulfonate.

Comme l'harmine, c'est au radical OCH^3 qu'il faut attribuer la mobilité de l'H voisin. Outre la similitude de formule, et la sélectivité toute particulière des noyaux tryptophane et quinoléique, une preuve supplémentaire nous est offerte par un alcaloïde quinoléique qui ne diffère de la quinine ou de la quinidine que par le remplacement de OCH^3 par OC^2H^5 : l'optochine. Cet alcaloïde, même à l'état de sulfate ne fixe pas $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}^2$, ni à plus forte raison $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$. Et rappelons, pour mémoire, les sels uniquement hyposulfitiques de la cinchonine et de la cinchonidine.

Nous pouvons donc inscrire pour les thiosulfonates de quinine et de quinidine $\text{S}^2\text{O}^3\text{H}$ en position ortho par rapport à OCH^3 :

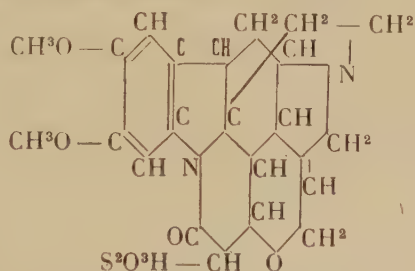


L'ensemble de ces formules schématiques serait donc :

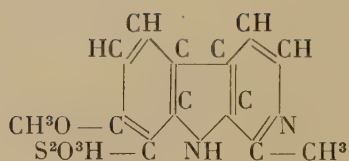


Thiosulfonate de strychnine.

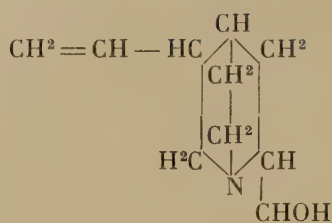
A. T.



Thiosulfonate de brucine.



**Thiosulfonate
de harmine**



**Thiosulfonate de quinine.
Thiosulfonate de quinidine.**

Nous avons vu, par ailleurs, que la formule du dérivé de l'yohimbine a été fixée comme formule : hyposulfite de l'anhydro-yohimbine.

CHAPITRE VI

TOXICITÉ DES THIOSULFONATES D'ALCALOÏDES

Nos recherches sur les hyposulfites d'alcaloïdes de caractère chimique nous ont cependant incité à vérifier dans quel sens et dans quel ordre de grandeur la chimiodynamie pouvait être affectée du fait du radical hyposulfureux. Leur caractère propre nettement défini, à pourcentage d'alcaloïde fixe, devait en effet constituer un élément homogène et suffisant de comparaison avec d'autres sels d'alcaloïdes connus.

Pour ce faire, nous avons adopté, non pas la méthode de la dose minima mortelle que les réactions individuelles des animaux d'expérience rendent légèrement imprécise, mais celle beaucoup plus exacte de la dose « moyenne » toxique.

Cette méthode fournit pour un produit donné un chiffre de toxicité que l'on dénomme « dose léthale 50 » ⁽¹⁾ ou encore « dose léthale médiane ».

MM. Régnier, Lambin et Szollosi en ont fait un exposé très clair dans le B. S. P. (1937) et nous suivrons dans le travail qui suit les trois procédés d'appréciation de l'expérience *in vivo* et les trois chiffres, au reste très voisins, que l'on en retire.

(1) J.-W. Trévan.

Ces procédés sont ceux :

- 1^o De Sollmann ;
- 2^o De Koerber et Behrens ;
- 3^o De Dragstedt et Lang.

A la base s'inscrit l'expérience *in vivo* sur un nombre élevé d'animaux de laboratoire. Pour chacun de nos essais nous avons inoculé de 60 à 100 souris par voie intramusculaire.

Et comme il ne fallait comparer que des nombres similaires, nous avons préalablement soumis à la recherche de la « dose léthale 50 » les toxiques témoins dont la dose minima mortelle figure dans tous les traités de pharmacodynamie.

A. — TOXICITÉ DU THIOSULFONATE DE STRYCHNINE

1^o Essai de la dose léthale 50 du sulfate de strychnine.

Dix lots de 10 souris sont inoculés selon la répartition suivante :

Un lot reçoit pour chaque individu une dose sûrement mortelle ;

Un lot reçoit pour chaque individu une dose sûrement non mortelle ;

Les huit autres lots reçoivent des doses décroissantes entre ces extrêmes.

Soit :

1 ^{er} lot :	chaque souris reçoit	5 /	100 ^e de milligr.
2 ^e lot :	—	—	8 / 1000 ^e de —
3 ^e lot :	—	—	4,8 / 100 ^e de —
4 ^e lot :	—	—	4,25 / 100 ^e de —
5 ^e lot :	—	—	3,75 / 100 ^e de —

6 ^e lot :	chaque souris reçoit	2,5 / 100 ^e de milligr.
7 ^e lot :	— —	2,4 / 100 ^e de —
8 ^e lot :	— —	1,8 / 100 ^e de —
9 ^e lot :	— —	1,2 / 100 ^e de —
10 ^e lot :	— —	1 / 100 ^e de —

ce qui donne comme décès :

1 ^{er} lot :	10 morts, soit	100 / 100
2 ^e lot :	0 mort, —	0 / 100
3 ^e lot :	10 morts, —	100 / 100
4 ^e lot :	10 morts, —	100 / 100
5 ^e lot :	9 morts, —	90 / 100
6 ^e lot :	8 morts, —	80 / 100
7 ^e lot :	5 morts, —	50 / 100
8 ^e lot :	2 morts, —	20 / 100
9 ^e lot :	1 mort, —	10 / 100
10 ^e lot :	1 mort, —	10 / 100

(Notons que dans tous les lots (sauf le 2^e), même avec survie, les souris ont présenté de forts symptômes d'intoxication : mise en boule, vive agitation, petits cris, sudation abondante provoquant le collage des poils.)

L'examen des pourcentages de décès va nous permettre de calculer la « dose léthale 50 » ⁽¹⁾, ainsi que nous l'avons expliqué plus haut, d'après trois barèmes différents et qui se complètent.

1^{er} PROCÉDÉ. — Sollmann (dit de dose léthale moyenne).

Le chiffre sera fourni par la moyenne des doses extrêmes : dose minima toujours mortelle et dose maxima toujours non mortelle, que l'on peut écrire :

⁽¹⁾ Bien que réservé aux chiffres fournis par la méthode de J.-W. Trévan, nous croyons pouvoir employer ce terme dans un sens général qui embrasse les mesures de toxicité sur la base de 50 % de décès. Elles participent du reste de considérations communes.

$$\frac{\text{dose minima touj. mortelle} + \text{dose maxima touj. non mortelle}}{2}$$

Dans le cas présent deux doses extrêmes sont celles des 3^e et 2^e lots :

$$\frac{0, \text{ mill. } 048 + 0, \text{ mill. } 008}{2}$$

= 0, mill. 02525 (pour une souris de poids moyen : 15 grammes, soit 1 mill. 68 par kilogramme).

2^e PROCÉDÉ. — Koerber et Behrens (dit de dose léthale moyenne) (1).

Il s'exprime par l'équation :

$$Dm = Df - \Sigma \frac{(a \times b)}{m}$$

Dans laquelle Dm. = dose léthale moyenne ;

Df. = dose minima toujours mortelle ;

m. = nombre d'animaux utilisés par groupe.

b. = différence entre deux doses successives.

a. = moyenne des morts à deux doses successives.

Σ = somme.

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	morts	a	b $\times$ a
0,533		10	0		
	0,134			0,5	0,00665
0,66		10	1		
	0,134			0,5	0,067
0,80		10	1		
	0,4			1,5	0,6

(1). Les doses léthales moyennes sont données par des calculs arithmétiques.

Doses par kil. de souris (en milligr.)	<u>b</u>	<u>m</u>	<u>morts</u>	<u>a</u>	<u>b × a</u>
1,20		10	2		
	0,4			3,5	1,4
1,60		10	5		
	0,06			6,5	0,39
1,66		10	8		
	0,84			8,5	7,14
2,5		10	9		
	0,33			9,5	3,135
2,83		10	10		
	0,37			10	3,7
3,2		10	10		
	0,13			10	1,3
3,33		10	10		

$$\Sigma (b \times a) = 17,79 \quad Df = 3 \text{ mill. } 2$$

$$Dm = 3,2 - \frac{17,79}{10} = 1,43$$

D'après ce procédé la dose léthale moyenne est de 1 mill. 43 par kilogramme.

3^e PROCÉDÉ. — Dragstedt et Lang (dit de dose léthale médiane).

La dose léthale médiane est ici donnée par la mise en regard des morts et des survies et en admettant qu'en principe un animal ayant survécu à une certaine dose aurait survécu à une dose inférieure, de même que celui tué par une autre dose aurait été tué par une dose supérieure.

Ce principe modifie le chiffre expérimentalement trouvé des morts, il fournit un chiffre *calculé* ; celui le plus proche de 50 % de tués est celui adopté pour la dose toxique médiane.

Doses par kil. de souris (en milligr.)	Survies et morts observées		Survies et morts calculées	
	Survies	morts	Survies	morts
0,533	10	0	44	0
0,666	9	1	34	1
0,80	9	1	25	2
1,2	8	2	16	4
1,6	5	5	8	9
1,66	2	8	3	17
2,5	1	9	1	26
2,83	0	10	0	36
3,2	0	10	0	46
3,33	0	10	0	56

Le chiffre le plus proche de 50 % de tués est celui de 1 mill. 6 par kilogramme (8 survies, 9 décès).

EN RÉSUMÉ. — Dose léthale 50 du sulfate de strychnine (par voie intra-musculaire ; témoins souris).

Procédé Sollman = 1 mill. 68 par kilogramme.

Procédé Koerber et Behrens = 1 mill. 43 par kilogramme.

Procédé Dragstedt et Lang : 1 mill. 6 par kilogramme.

2^o Essai de la dose léthale 50 du thiosulfonate de strychnine.

Onze lots de 5 souris sont inoculés, après quelques essais préalables à des doses voisines du sulfate de strychnine, suivant la posologie suivante :

1 ^{er} lot :	chaque souris reçoit	5,5	/100 ^e de milligr.
2 ^e lot :	—	8,75	/100 ^e de —
3 ^e lot :	—	4,75	/100 ^e de —
4 ^e lot :	—	3,75	/100 ^e de —
5 ^e lot :	—	3,375	/100 ^e de —

6 ^e lot :	chaque souris reçoit 3	/100 ^e de milligr.
7 ^e lot :	— — — 2,5	/100 ^e de —
8 ^e lot :	— — — 2,25	/100 ^e de —
9 ^e lot :	— — — 2	/100 ^e de —
10 ^e lot :	— — — 1,5	/100 ^e de —
11 ^e lot :	— — — 1	/100 ^e de —

ce qui donne comme décès :

1 ^{er} lot :	5 morts, soit 100	/100
2 ^e lot :	0 mort, —	0/100
3 ^e lot :	5 morts, —	100/100
4 ^e lot :	4 morts, —	80/100
5 ^e lot :	2 morts, —	40/100
6 ^e lot :	3 morts, —	60/100
7 ^e lot :	1 mort, —	20/100
8 ^e lot :	4 morts, —	80/100
9 ^e lot :	3 morts, —	60/100
10 ^e lot :	1 mort, —	20/100

Les souris intoxiquées ont subi une mort rapide précédée de quelques instants d'agitation ; on ne relève pas la sudation avec poils collés comme chez les témoins du sulfate de strychnine. Les sujets survivants ne semblent pas affectés autrement que par la douleur locale de la piqure.

Voici les résultats obtenus en appliquant les trois méthodes précédemment indiquées : Sollmann, Koerber et Behrens, Dragsted et Lang. Pour éviter les décimales, les calculs seront portés de suite au kilogramme de souris (poids moyen des souris : 15 grammes).

1^{er} PROCÉDÉ.— Sollmann (dit de dose léthale moyenne) :

$$\frac{3 \text{ milligr. } 666 + 0, \text{ milligr. } 583}{2} = 2 \text{ milligr. } 12 \text{ par kilogr.}$$

2^e PROCÉDÉ. — Koerber et Behrens (dit de dose léthale moyenne) :

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	Morts	a	b × a
—	—	—	—	—	—
0,583		5	0		
	0,083			0	0
0,666		5	0		
	0,333			0,5	0,1665
1		5	1		
	0,330			0	0,66
1,33		5	3		
	0,167			3,5	0,5845
1,5		5	4		
	0,166			2,5	0,415
1,666		5	1		
	0,334			2	0,668
2		5	3		
	0,25			2,5	0,625
2,25		5	2		
	0,25			3,	0,75
2,50		5	4		
	0,666			4,5	2,997
3,166		5	5		
	0,500			5	2,5
3,666		5	5		

$$\Sigma (b \times a) = 9,366$$

$$Df = 666$$

$$Dm = 3,666 - \frac{9,366}{5} = 1,793 \text{ milligr. par kilogramme.}$$

3^e PROCÉDÉ. — Dragstedt et Lang :

Doses par kil. de souris (en milligr.)	Observé		Calculé	
	Survies	Morts	Survies	Morts
—	—	—	—	—
0,583	5	0	27	0
0,666	5	0	22	0
1	4	1	17	1
1,33	2	3	13	4
1,50	1	4	11	8
1,666	4	1	10	9
2	2	3	6	12
2,25	3	2	4	14
2,50	1	4	1	18
3,166	0	5	0	23
3,666	0	5	0	28

Le chiffre le plus proche de 50/100 de tués est celui de 1 milligr. 66 par kilogramme.

Rapprochons ces chiffres de ceux du sulfate de strychnine obtenus par les mêmes procédés et nous enregistrons les différences suivantes :

1^{er} PROCÉDÉ. — Sollmann :

Sulfate de strychnine : 1 milligr. 68 par kilogramme.

Thiosulfonate de strychnine : 2 milligr. 12 par kilogramme.

2^e PROCÉDÉ. — Koerber et Behrens :

Sulfate de strychnine : 1 milligr. 43 par kilogramme.

Thiosulfonate de strychnine : 1 milligr. 793 par kilogramme.

3^e PROCÉDÉ. — Dragstedt et Lang :

Sulfate de strychnine : 1 milligr. 6 par kilogramme.

Thiosulfonate de strychnine : 1 milligr. 6666 par kilogramme.

En rapportant ces doses à l'alcaloïde base, on obtient pour le thiosulfonate de strychnine une amélioration de toxicité assez faible, puisque les teneurs réciproques du sulfate et du thiosulfonate sont respectivement de 78,8 et 71,4 de strychnine.

Amélioration envisagée sur le 1 ^{er} rapport :	14,3 %
— " — " 2 ^e rapport :	13,6 %
— " — " 3 ^e rapport :	— 5,5 %

Le 2^e rapport, celui dû à la méthode de Koerber et Behrens où les doses extrêmes influent le moins le résultat, nous semble le plus éloquent : toxicité du thiosulfonate de strychnine sensiblement égale à celle du sulfate de strychnine.

B. — TOXICITÉ DU THIOSULFONATE DE BRUCINE

Pour la brucine nous avons établi la toxicité du dérivé thiosulfoné comparativement au sulfate de brucine, corps dont l'emploi a été parfaitement mis au point tout en souffrant d'une désaffection que ne justifient ni son action très fidèle, ni son maniement à des doses moins sévères que la strychnine. Un lot de souris inoculé avec du sulfate de brucine $(C^{23}H^{26}N^2O^4)^2SO^4H^2 + 7H^2O$ donne les résultats suivants :

1° Essai de la dose léthale 50 du sulfate de brucine.

Dix lots de souris reçoivent respectivement les doses suivantes et subissent une mortalité qui figure en regard.

Par souris	par kil.	anim. en exp.	morts
1 ^{er} lot : 0 milligr. 625	41,66	5	0
2 ^e lot : 1 milligr. 25	83,3	5	0
3 ^e lot : 1 milligr. 50	100	5	3
4 ^e lot : 1 milligr. 625	108,3	5	1
5 ^e lot : 1 milligr. 875	125	5	4
6 ^e lot : 2 milligr.	133	5	4
7 ^e lot : 2 milligr. 5	166	6	3
8 ^e lot : 3 milligr.	200	5	4
9 ^e lot : 3 milligr. 75	250	5	5
10 ^e lot : 4 milligr. 25	283,3	5	5

ce qui donne les moyennes calculées ci-jointes.

1^{er} PROCÉDÉ. — Sollmann :

$$\frac{283,3 + 41,66}{2} = 162 \text{ milligr. } 46 \text{ par kilogramme.}$$

2^e PROCÉDÉ. — Kørber et Behrens.

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	Morts	a	b × a
41,66	—	5	0	—	—
83,3	41,64	5	0	0	0
100	16,7	5	3	1,5	25,05
	8,3	—	—	2	16,6

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	Morts	a	b × a
108,3		5	1		
	16,7			2,5	41,75
125		5	4		
	8			4	32
133		5	4		
	33			3,5	115,5
166		6	3		
	34			3,5	119
200		5	4		
	50			4,5	225
250		5	5		
	23,3			5	166,5
283,3		5	5		

$$\Sigma (b \times a) = 741,40 \quad Df = 283,3$$

$$Dm = 283,3 - \frac{741,4}{5,1} = 137,9 \text{ milligr. par kilogramme.}$$

3^e PROCÉDÉ. — Dragstedt et Lang :

Doses par kil. de souris (en milligr.)	Observé		Calculé	
	Survies	Morts	Survies	Morts
41,66	5	0	22	0
83,3	5	0	17	0
100	2	3	12	3
108,3	4	1	10	8
125	1	4	6	8
133	1	4	5	12
166	3	3	4	15
200	1	4	1	19
250	0	5	0	24
283,3	0	5	0	29

Dose létale médiane : 125 milligr. par kilogramme.

2° Essai de la dose léthale 50 du thiosulfonate de brucine.

Treize lots de souris sont inoculés et l'on enregistre des réactions mortelles que nous soumettons aux mêmes appréciations que le sulfate de brucine. En voici l'exposé :

Doses inoculées	par souris	par kil.	an. en exp.	Morts
1 ^{er} lot :	1 milligr. 5	100	5	0
2 ^e lot :	1 milligr. 68	112	5	0
3 ^e lot :	1 milligr. 87	124,6	5	2
4 ^e lot :	2 milligr. 06	137,3	5	1
5 ^e lot :	2 milligr. 125	141,6	5	4
6 ^e lot :	2 milligr. 31	154	5	1
7 ^e lot :	2 milligr. 50	166,6	5	1
8 ^e lot :	2 milligr. 75	183,3	4	2
9 ^e lot :	3 milligr. 12	208	5	4
10 ^e lot :	3 milligr. 75	250	5	4
11 ^e lot :	4 milligr.	266,6	5	3
12 ^e lot :	4 milligr. 375	291,6	5	5
13 ^e lot :	5 milligr.	333,3	5	5

1^{er} PROCÉDÉ. — Sollmann :

$$\frac{333,3 + 100}{2} = 216 \text{ milligr. 65 par kilogramme}$$

2^e PROCÉDÉ. — Kørber et Behrens :

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	morts	a	b × a
100		5	0		
	12			0	0
112		5	0		
	12,6.			1	12,6

Doses par kil. de souris (en milligr.)	b	m	morts	a	b × a
124,6		5	2		
	12,7	.	.	1,5	19,25
137,3		5	1		
	4,3	.	.	2,5	10,75
141,6		5	4		
	13	.	.	2,5	32,5
154		5	1		
	12,6	.	.	1	12,6
166,6		5	1		
	16,7	.	.	1,5	25,05
183,3		4	2		
	24,7	.	.	3	74,1
208		5	4		
	42	.	.	4	168
250		5	4		
	46,6	.	.	3,5	58,10
266,6		5	3		
	25	.	.	4	100
291,6		5	5		
	41,7	.	.	5	208,5
333,3		5	5		

$$\Sigma (b \times a) = 721,35$$

$$Df = 333,3$$

$$Dm = 333,3 - \frac{721,45}{4,9} = 186,8 \text{ milligr. par kilogramme}$$

3^e PROCÉDÉ. — Dragsted et Lang.

Doses par kil. de souris (en milligr.)	Observé		Calculé	
	Survies	Morts	Survies	Morts
100	5	0	32	0
112	5	0	27	0

Doses par kil. de souris (en milligr.)	Observé		Calculé	
	Survies	Morts	Survies	Morts
124,6	3	2	22	2
137,3	4	1	19	3
141,6	1	4	15	7
154	4	1	14	8
166,6	4	1	10	9
183,3	2	2	6	11
208	1	4	4	15
250	1	4	3	19
266,	2	3	2	22
291,6	0	5	0	27
333,3	0	5	0	32

Dose léthale médiane : 166 mill. 6 par kilogramme.

Les chiffres ainsi obtenus nous permettent de mettre en parallèle la toxicité des deux dérivés : sulfate et hypo-sulfate de brucine.

1^{er} PROCÉDÉ. — Sollmann :

Sulfate de brucine. 162 milligr. 46 par kilogr.

Thiosulfonate de brucine. . . 216 milligr. 65 —

2^e PROCÉDÉ, — Koerber et Behrens :

Sulfate de brucine. 137 milligr. 9 par kilogr.

Thiosulfonate de brucine. . . 186 milligr. 8 —

3^e PROCÉDÉ. — Dragstedt et Lang :

Sulfate de brucine. 125 milligr. par kilogr.

Thiosulfonate de brucine. . . 166 milligr. 6 —

Les rapports de toxicité sont ici nettement en faveur du thiosulfonate quoique ne dépassant pas un ordre de

grandeur peu sensible pour des substances employées au centigramme.

Teneurs respectives en alcaloïde :

Sulfate de brucine 77,8 %

Thiosulfonate de brucine . 70,17 %

Amélioration envisagée sur le 1^{er} rapport : 20,2 %.

— — — 2^e rapport : 23,1 %.

— — — 3^e rapport : 20,2 %.

soit, dans l'ensemble, 21 %.

C. — CONSIDÉRATIONS SUR LE RÔLE DU RADICAL ET DE L'ANION HYPOSULFUREUX

L'utilité du radical hyposulfureux n'apparaît pas très grande à l'examen de la toxicité des thiosulfonates. Cependant l'adjonction de ce radical peut, sans aucun doute, bénéficier de l'action générale des dérivés hyposulfitiques.

Cette action que le « choc anaphylactique » a mis en valeur est une *action antitoxique*. L'hyposulfite agit au delà de la barrière du foie dans une réaction antitoxique générale à la fois liée et supplémentaire à l'action de la cellule hépatique, la réaction de « sulfo-conjugaison » où l'on voit le soufre fixer les toxines exo- ou endogènes et neutraliser jusque dans les tissus les noyaux aromatiques nuisibles.

Parti de la médication anti-anaphylactique puis hépatoparénale, l'hyposulfite s'est vu aujourd'hui promu au rang d'adjuvant des traitements spécifiques. En effet, la certitude que la molécule hyposulfite exerce un pouvoir bienfaisant sur le foie quant au fonctionnement de la cellule hépatique, l'élaboration biliaire et la circulation capillaire

ne pouvait manquer de faire établir un rapprochement avec l'action exactement inverse produite par l'introduction organique des dérivés arséniques, bismuthiques ou mercuriques ; la molécule hyposulfite s'est révélée protectrice de la cellule hépatique, la grande victime des médicaments héroïques, et lui maintient une réceptivité convenable.

Pourquoi n'a-t-elle pas encore été mise à contribution pour les traitements alcaloïdiques ? Cependant, le surmenage du foie y est nettement établi. Les travaux de Paul Heger, Verhoogen, Hartmann et Zilla, Heffter, Dixon et Lee, etc., ont prouvé surabondamment que la fonction antitoxique de cet organe joue son rôle intégral à l'égard du toxique par excellence qu'est l'alcaloïde. On a même démontré le processus de cette défense subtile et efficace. Le foie offre d'abord mécaniquement une véritable retenue à la façon d'un barrage sévère de police endiguant une foule hostile, puis annihile en partie le produit par des réactions non encore bien définies mais où l'on peut repérer la formation de complexes : nucléinates et albuminates, la scission par des enzymes hépatiques, la fixation définitive et sans restitution sur les cellules endothéliales et spécialement celles des vaisseaux hépatiques.

Au total, le foie soustrait l'alcaloïde dans son pourcentage actif et dans le temps de son action.

Mais cet arrêt des alcaloïdes, bienfait pour le cas d'intoxication, est-il adéquat à l'administration médicamenteuse de ceux-ci ? Non, sans doute, car la thérapeutique demande au contraire un libre passage des médicaments aux effets précis et recherchés. A quoi sert une posologie surélevée pour atteindre le but désirable, si cette posologie comporte le blocage de la substance en même temps qu'une pénible réaction d'un organe essentiel ? L'objectif du soulagement

ne doit pas être une cause par retour de troubles pathologiques.

Nous entrevoyons donc l'adjonction du radical hyposulfureux aux alcaloïdes pour garantir le sauf-conduit hépatique ; le passé des hyposulfites et la réussite de leur application pour ce but très défini avec les toxiques en général nous permet d'espérer cette amélioration. Jusqu'ici l'objet des recherches était d'élargir le maximum de tolérance dans le sens dose non-toxique ; le problème peut être posé sous un autre angle, et si nous songeons seulement aux difficultés rencontrées par la médecine pour la prescription de la précieuse strychnine dans une clientèle toujours plus chargée en hépatisants, nous aurons indiqué l'application possible des thiosulfonates et hyposulfites d'alcaloïdes.

CONCLUSION

Ce travail nous permet de présenter quelques corps chimiques dont l'intérêt nous semble justifié par la mise en évidence de formules encore inédites : les *thiosulfonates*.

La réussite de ces corps, leurs entités parfaitement caractérisées, nous pensons avoir satisfait la spéculation chimique que nous nous étions assignée, en mettant au jour quatre produits nouveaux :

Thiosulfonate de strychnine,

Thiosulfonate de brucine,

Thiosulfonate de harmine,

Thiosulfonate de quinine

et de plus quelques hyposulfites intéressants : hyposulfite d'anhydro-yohimbine, hyposulfito-thiosulfonate de quinidine, et certains hyposulfites doubles d'alkaloïdes et de sodium non encore isolés.

BIBLIOGRAPHIE

- Ad. WURTZ. — *Dictionnaire de Chimie*, 1876.
- P. LEBEAU et C. COURTOIS. — *Traité de pharmacie chimique*, éd. 1929 et 1938.
- NICLOUX, LE BRETON et DORETCHEFF. — Méthode de dosage de quantités d'alcool du dixième de milligramme (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVI, p. 79).
- Th. WEYL. — *Les méthodes de la chimie organique*, 1920.
- M. POLONOWSKI et A. LESPAGNOL. — *Eléments de chimie organique biologique*, 1934.
- HOFFMANN. — Einwirkung der warme auf die Ammonium-basen (*Berichte der deutsch. chem. gesellschaft*, 1881, p. 659).
- LADENBURG. — Uber die Einwirkung von methylalcohol auf Salzaurer Piperidin (*Berichte der deutsch. chem. gesellschaft.*, 1883, p. 205).
- KARRER, SCHERZENBACH, BENZ et SOLLMSSEN. — Uber reduktions producte des Nicotinsaure-amid-iodmethylats (*Helvetica chimica Acta*, 1935, p. 811 et p. 1028).
- COURTOIS. — La constitution de la cozymase, d'après les travaux d'EULER et de MYRBRECK (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1934, p. 394).
- G.-R. CLEMO, W.-H. PERKIN et R. ROBINSON. — Strychnine et brucine (*Journ. of chem. Soc.*, 1924, t. CXXV).
- LYONS, PERKIN et ROBINSON. — Strychnine et brucine : la position des groupes méthoxyles dans la brucine (*Journ. of chem. Soc.*, 1925, t. CXXVI; *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1925, t. XXXVIII, p. 126 et p. 1188).
- G. BARGER. — Chimie et biochimie des alcaloïdes tryptophaniques (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, t. XX, p. 685).
- BRAUN. — *Berichte der deutsch. chem. gesellschaft.*, 1900, t. XXXIII, 1907, t. XL.
- SKRAUP. — *Monatschafte für chemie*, 1881, t. II.

- VAVON. — *Bull. Soc. Chimique de France*, Mém. 1931, t. XLIX, p. 937.
- POLONOWSKI. — Géalcaloïde (*Bull. Soc. Chim. France*, 1927, t. LXI, p. 1186 ; 1930, t. XLVII, p. 365 ; — *Journal Pharmacie et Chimie*, 1930, t. XI, p. 429, 1930, t. XLVII, p. 365).
- P. PASCAL et P. BAUD. — *Traité de Chimie minérale*, 1933.
- LUMIÈRE et SERYEWETZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 1907, t. I, p. 770.
- WETHERILL. — Analyse des unter schwefligsauren chinins (*Ann der Chem. und Pharm.*, 1848, t. LXVI, p. 150).
- W. KOENIG und H. SCHÖNEWALD. — Ueber die Aulagerung von schwefliger Säure au conchinin (*Berichte der deutschen chem. gesellschaft*, 1902, t. XXXV, p. 2980).
- H. EMDE. — Etudes sur la diastéréochimie, sur la stéréochimie des alcaloïdes de quinquina (*B. S. C.*, 1933, t. LIV, p. 871).
- Ch. LAPP. — Etude du pouvoir rotatoire spécifique et stéréochimie des alcaloïdes du quinquina (*B. S. C.*, 1935, t. II, p. 1407).
- GORIS et LARSONNEAU. — Caractérisation de petites quantités de pyridine (*Bull. Soc. Pharm.*, 1924, t. XXVIII, p. 497).
- Ed. ZUNZ. — *Eléments de pharmacodynamie générale*, éd., 1930.
- Apot. Zeitung*, 1927, t. XLII, p. 137.
- RÉGNIER, LAMBIN et SZOLOESI. — De la détermination de la toxicité des substances médicamenteuses (*Bull. Soc. Pharm.*, 1937, n° 2, p. 25).
- LUMIÈRE et CHEVROTTIER. — *C. R. Ac. Sciences*, 1920, t. CLXXI, p. 741.
- GATÉ, MICHEL et CHARPENEL. — Le coefficient de Maillard au cours des traitements antisypilitiques (*C. R. Soc. Biol*, 1933, t. CXII, p. 181).
- MEESSERMANN, DORCHE et MORELON. — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 905).
- HUG. — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Action antidote de l'hyposulfite de sodium (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 87).
- P. TALON. — Les multiples emplois de l'hyposulfite de soude en sypphilithérapie (*Union pharmaceutique*, 1932, p. 323) ; — L'hyposulfite de soude en thérapeutique (*Union pharmaceutique*, 1936).
- Dr MIDY, Paris. — *Thioderazine*.
- TÉTARD, pharmacien, Beauvais. — *Sodothiol*.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	vii
------------------------	-----

CHAPITRE PREMIER

Les Alcaloïdes et leurs sels	1
--	---

CHAPITRE II

Hyposulfite double d'argent et de sodium.	7
---	---

CHAPITRE III

Réaction de l'hyposulfite d'argent et de sodium et de certains alcaloïdes	13
--	----

CHAPITRE IV

Hyposulfites et thiosulfonates d'alcaloïdes.	23
A. — Série tryptophanique	23
I. — Strychnine	23
II. — Brucine	29
III. — Harmine.	32
IV. — Yohimbine	33
B. — Série quinoléique	37
I. — Quinine	37
II. — Quinidine	45
III. — Cinchonine.	49
IV. — Cinchonidine	50

C. — Séries : isoquinoléique, pipéridinique, phénanthrénique, tropanique	51
Emétine, spartéine, morphine, cocaïne.	51
D. — Série prurique.	54
Caféine.. . . .	54

CHAPITRE V

Recherches sur la formule des thiosulfonates.	55
A.	56
B.	58
C.	59
D.	63

CHAPITRE VI

Toxicité des thiosulfonates d'alcaloïdes.	67
A) Toxicité du thiosulfonate de strychnine.	68
B) Toxicité du thiosulfonate de brucine	76
C) Considérations sur le rôle du radical et de l'anion hyposulfureux	82
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Rôle de l'Alcaloïde chez les Végétaux

Vu et approuvé :

Paris, le 15 Septembre 1939.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE PARIS,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

G. ROUSSY.

IMP. A. REX, 4, rue Gentil, Lyon. — 120.912

